



---

seit 1558

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Lehrstuhl für Sportmedizin

Leiter: Univ.- Prof. Dr. med. H. Gabriel

# **Die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten in Abhängigkeit von körperlicher Belastung und Training**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor philosophiae (Dr. phil.)

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

von M.Sc. Doreen Gläser

geboren am 08.08.1975 in Bernburg

Jena 2006

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H.H.W. Gabriel
2. PD Dr. med. Dr. phil. T. Hilberg

Tag des Kolloquiums: 03.11.2006

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	8
1.1	Thrombozyten – Morphologie und Funktionen .....	8
1.2	Grundlagen der Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung.....	12
1.2.1	Bedeutung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung.....	16
1.2.2	Thrombozyten-Leukozyten Konjugate bei kardiovaskulären Erkrankungen .....	19
1.3	Körperliche Belastung und Thrombozytenfunktion bzw. Thrombozyten- Leukozyten Konjugate.....	23
2	Fragestellung.....	27
3	Material und Methoden.....	28
3.1	Verwendete Antikörper, Chemikalien und Geräte .....	28
3.2	Studiendesign.....	29
3.2.1	Überblick über das Projekt .....	29
3.2.1.1	Studienabschnitt TLK I (Methodenetablierung) .....	30
3.2.1.2	Studienabschnitt TLK II (Belastungsintensität, Alter, Training) ....	31
3.2.2	Probanden.....	35
3.2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
3.2.2.2	Anthropometrische Daten .....	37
3.2.2.3	Gesundheits- und Leistungsbeurteilung.....	38
3.3	Labormethoden .....	39
3.3.1	Probengewinnung- und verarbeitung .....	39
3.3.2	Thrombozytenzahl- und Leukozytenzahlbestimmung .....	40
3.3.3	Katecholaminbestimmung (ELISA) .....	40
3.3.4	Durchflusszytometrie.....	41
3.3.5	Laktatmessung.....	47
3.4	Volumenkorrektur .....	48
3.5	Statistik.....	48
4	Ergebnisse .....	50
4.1	Studienabschnitt TLK I (Methodenetablierung) .....	50
4.1.1	Leistungsparameter .....	50
4.1.2	Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration .....	50
4.1.3	Thrombozyten-Leukozyten Konjugate.....	51

4.2	Studienabschnitt TLK II-A (Belastungsintensität) .....	52
4.2.1	Leistungsparameter .....	52
4.2.2	Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration .....	53
4.2.3	Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen .....	53
4.2.4	Thrombozyten-Leukozyten Konjugate.....	54
4.3	Studienabschnitt TLK II-B (Lebensalter).....	58
4.3.1	Leistungsparameter .....	58
4.3.2	Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration .....	59
4.3.3	Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen .....	59
4.3.4	Thrombozyten-Leukozyten Konjugate.....	60
4.4	Studienabschnitt TLK II-C (Training) .....	64
4.4.1	Leistungsparameter .....	64
4.4.2	Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration .....	65
4.4.3	Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen .....	66
4.4.4	Thrombozyten-Leukozyten Konjugate.....	67
4.5	Zusammenfassender Überblick der Ergebnisse.....	76
5	Diskussion .....	77
5.1	Methodenetablierung.....	77
5.2	Standardisierte Ausdauerbelastung und die Bildung von Thrombozyten- Leukozyten Konjugaten (TLK I).....	79
5.3	Belastungsintensität und die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten (TLK II-A).....	85
5.4	Lebensalter und die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten (TLK II-B).....	91
5.5	Moderates Training und die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten (TLK II-C) .....	94
5.6	Methodenkritik.....	99
6	Zusammenfassung .....	100
7	Literatur .....	102
8	Anhang.....	124

**Abkürzungsverzeichnis**

ADP	= Adenosindiphosphat
AL	= alte Gruppe (40-60 Jahre)
ATP	= Adenosintriphosphat
CD	= Cluster of Differentiation
CD41	= GPIIb-IIIa, Fibrinogenrezeptor
CD62P	= P-Selektin / GMP-140 / PADGEM
CSF	= Colony stimulating factor
ECD	= Phycoerythrin-Texas Red <sup>®</sup> -x
Fg	= Fibrinogen
FITC	= Fluorescein isothiocyanat
GP	= Glykoprotein
GPIb-V-IX	= von Willbrand Faktor Rezeptor
ICAM-1	= Intercellular adhesion molecule-1
IgG1	= Immunglobulin G1
JU	= junge Gruppe (20-30 Jahre)
KO	= Kontrollgruppe
MAC-1	= Makrophagen-assoziiertes Antigen-1
MCP-1	= Monocyte chemotractant protein-1
PC5	= Phycoerythrin-cyanin 5.1
PE	= Phycoerythrin
PSGL-1	= P-selectin glycoprotein ligand-1
RANTES	= Regulated activation, normal Tcell expressed + secreted
TF	= Tissue factor
TGK	= Thrombozyten-Granulozyten Konjugate
TLK	= Thrombozyten-Leukozyten Konjugate
TLyK	= Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate
TMK	= Thrombozyten-Monozyten Konjugate
TR	= Trainingsgruppe
TRAP	= Thrombin-receptor activating peptide
VCAM-1	= Vascular adhesion molecule-1
vWF	= von Willebrand Faktor

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ruhender und aktivierter Thrombozyt .....	9
Abbildung 2: vereinfachtes Schema der Thrombozytenaktivierung .....	11
Abbildung 3: Interaktionen zwischen Leukozyten und Thrombozyten .....	15
Abbildung 4: Adhäsion von Leukozyten an aktivierte Thrombozyten .....	18
Abbildung 5: Überblick über das Gesamtprojekt TLK .....	29
Abbildung 6: Studiendesign TLK I .....	30
Abbildung 7: Studiendesign TLK II .....	31
Abbildung 8: Studiendesign TLK II-A .....	31
Abbildung 9: Studiendesign TLK II-B.....	32
Abbildung 10: Studiendesign TLK II-C .....	33
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Durchflusszytometrie.....	42
Abbildung 12: Gatingstrategien zum Nachweis von TLK.....	44
Abbildung 13: Gatingstrategien- Differenzierung in Leukozytensubpopulationen.....	46
Abbildung 14: CD41-Expression auf Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten .	46
Abbildung 15: CD41 positive TLK (TLK I) .....	51
Abbildung 16: Mittlere Fluoreszenzintensität der TLK (TLK I).....	51
Abbildung 17: CD 41 positive TLK (TLK II-A) .....	54
Abbildung 18: Mittlere Fluoreszenzintensität der TLK (TLK II-A) .....	55
Abbildung 19: CD 41 positive TLK –TRAP-6 (TLK II-A).....	56
Abbildung 20: Mittlere Fluoreszenzintensität der TLK –TRAP-6 (TLK II-A) .....	56
Abbildung 21: CD41 positive TLK (TLK II-B) .....	60
Abbildung 22: Mittlere Fluoreszenzintensität der TLK (TLK II-B) .....	61
Abbildung 23: CD41 positive TLK –TRAP-6 (TLK II-B).....	62
Abbildung 24: Mittlere Fluoreszenzintensität der TLK –TRAP-6 (TLK II-B) .....	63
Abbildung 25: CD41 positive TLK (TLK II-C) .....	68
Abbildung 26: Mittlere Fluoreszenzintensität der TLK (TLK II-C).....	70
Abbildung 27: CD41 positive TLK –TRAP-6 (TLK II-C).....	72
Abbildung 28: Mittlere Fluoreszenzintensität der TLK –TRAP-6 (TLK II-C) .....	74

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TLK bei verschiedenen Erkrankungen bzw. deren Therapie.....	21
Tabelle 2: Antikörper.....	28
Tabelle 3: Chemikalien .....	28
Tabelle 4: Geräte.....	28
Tabelle 5: Materialien .....	29
Tabelle 6: Trainingsangebote .....	34
Tabelle 7: Anthropometrische Daten der Studie TLK I.....	37
Tabelle 8: Anthropometrische Daten der TLK II-A.....	37
Tabelle 9: Anthropometrische Daten der TLK II-B .....	37
Tabelle 10: Anthropometrische Daten der TLK II-C.....	38
Tabelle 11: Pipettierschema für die Durchflusszytometrie TLK I .....	44
Tabelle 12: Pipettierschema für die Durchflusszytometrie TLK II .....	45
Tabelle 13: Leistungsparameter und Daten des Belastungstestes der TLK I. ....	50
Tabelle 14: Thrombozyten- und Leukozytenkonzentrationen TLK I.....	50
Tabelle 15: absolute TLK/ $\mu$ l Blut TLK I .....	52
Tabelle 16: Parameter der Leistungsbeurteilung TLK II-A. ....	52
Tabelle 17: Parameter der verschiedenen Belastungstests TLK II-A .....	53
Tabelle 18: Thrombozyten- und Leukozytenkonzentrationen TLK II-A.....	53
Tabelle 19: Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen TLK II-A.....	54
Tabelle 20: absolute TLK/ $\mu$ l TLK II-A.....	57
Tabelle 21: Parameter der Leistungsbeurteilung TLK II-B.....	58
Tabelle 22: Parameter des moderaten Belastungstests (80% IAS) TLK II-B.....	58
Tabelle 23: Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration TLK II-B .....	59
Tabelle 24: Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen TLK II-B.....	60
Tabelle 25: absolute TLK/ $\mu$ l TLK II-B.....	64
Tabelle 26: Leistungsdaten der Trainings- und Kontrollgruppe; TLK II-C. ....	65
Tabelle 27: Belastungstests TLK II-C .....	65
Tabelle 28: Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration TLK II-C.....	66
Tabelle 29: Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen TLK II-C .....	67
Tabelle 30: absolute TLK/ $\mu$ l TLK II-C.....	75
Tabelle 31: Zusammenfassung der Ergebnisse % CD41 positive Leukozyten .....	76
Tabelle 32: Zusammenfassung der Ergebnisse MFI der TLK .....	76
Tabelle 33: Zusammenfassung der Ergebnisse der absoluten TLK/ $\mu$ l .....	76

# 1 Einleitung

Vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung gewinnen Maßnahmen zur Prävention von Krankheiten im Alter immer mehr an Bedeutung. Die Haupttodesursache stellen weltweit mit ca.  $\frac{1}{3}$  der Todesfälle (16,6 Mio Menschen) kardiovaskuläre Erkrankungen dar (WHO 2001). Laut statistischem Bundesamt starben 2003 in Deutschland 853 946 Menschen an diesen Erkrankungen. 90% der Verstorbenen waren über 65 Jahre alt. Die häufigste Todesursache sind dabei ischämische Herzerkrankungen mit 163 445 Sterbefällen, darunter 69 362 Verstorbene die einen Myokardinfarkt erlitten. Schlüsselrollen in diesen pathophysiologischen Zuständen nehmen Entzündungen, arteriosklerotische und thrombotische Ereignisse ein. Dabei spielt die Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten bzw. deren Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten eine entscheidende Rolle. Thrombozyten können beispielsweise nach Aktivierung Substanzen freisetzen, die Leukozyten anlocken und aktivieren. Leukozyten wiederum können prokoagulatorische Prozesse auslösen, die eine Thrombusformation fördern.

Regelmäßige körperliche Aktivität gilt als eine der wichtigsten Maßnahmen im Rahmen der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Diese führt nachweislich zu einer Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen, was in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde (Paffenberger et al. 1986, Arraiz et al. 1992, Blair et al. 2001). Diese Untersuchungen zeigen, dass ein moderates Training die Risikofaktoren positiv beeinflusst. Dabei besteht eine Abhängigkeit von der Belastungsintensität- und -dauer. Außerdem ist bekannt, dass sich die Thrombozytenfunktionen mit steigendem Alter verändern. Wie diese Faktoren die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten beeinflussen ist bisher noch nicht untersucht worden und sollte deshalb Gegenstand der vorliegenden Arbeit werden.

## **1.1 Thrombozyten – Morphologie und Funktionen**

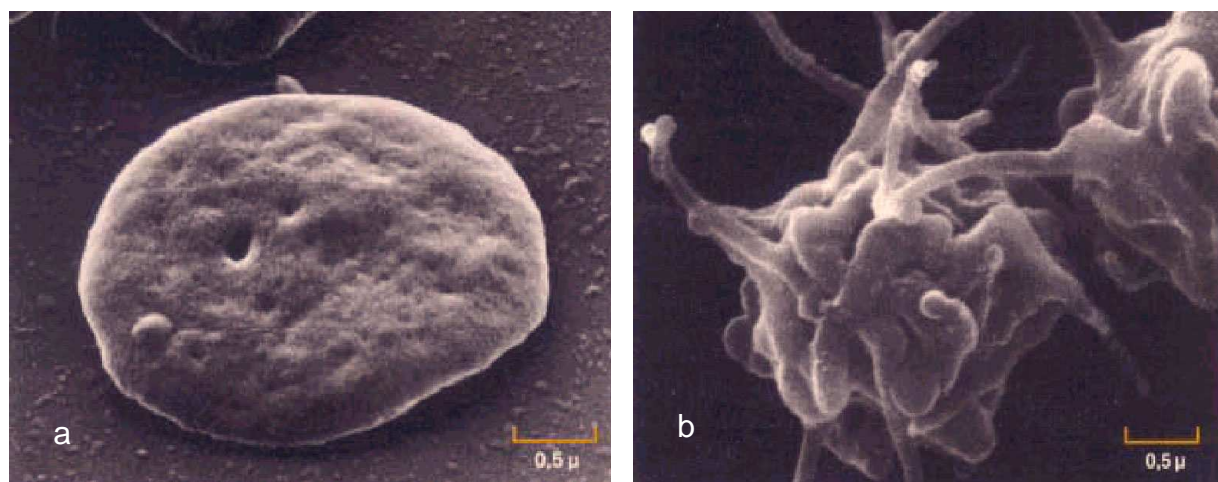
Das Blut zirkuliert im physiologischen Zustand in einem geschlossenen Gefäßsystem, ohne das es zum Sistieren des Blutflusses oder zum Blutaustritt in das umliegende Gewebe kommt. Traumatische Einwirkungen auf die Gefäßwand führen



zur Aufhebung der Gefäßwandintegrität und nachfolgend zur Blutung in das umliegende Gewebe. Damit es nicht zu Einblutungen in das Gewebe und damit zu Blutverlusten kommt, setzen im Körper blutstillende Mechanismen ein, die als Hämostase bezeichnet werden (Müller-Berghaus & Pötzsch 1999). Dazu zählt das thrombozytäre und das plasmatische Gerinnungssystem gemeinsam mit der Fibrinolyse, sowie die Gefäßwand und die Blutzirkulation. Betrachtet man diese Systeme in einer zeitlichen Abfolge, sind die Thrombozyten als Teil der primären und die plasmatische Gerinnung als sekundäre Hämostase anzusehen.

### Morphologie der Thrombozyten

Die Thrombozyten als zentrale Steuerzellen der primären Hämostase werden hauptsächlich im Knochenmark aus polyploiden Megakaryozyten freigesetzt (Michelson 2001). Als kleinste korpuskuläre Bestandteile des Blutes haben sie einen Durchmesser von 2-4  $\mu\text{m}$ . Die physiologische Thrombozytenzahl beträgt 150000 – 350000 pro  $\mu\text{l}$  Blut bei einer Überlebenszeit von 6 - 10 Tagen (Gawaz 1999). Thrombozyten sind kernlos und bei Verlust der Reste an mRNA nicht mehr zur Proteinsynthese befähigt.



**Abbildung 1: ruhender (a) und aktivierter (b) Thrombozyt (Gawaz 1999)**

Ihre Funktionen betreffen Aufgaben in der Blutstillung, der Gefäßreparatur und im Bereich der Entzündung (Gawaz 1999). Im inaktivierten Zustand (Abbildung 1a) weisen Thrombozyten eine diskoide Form mit einer durchschnittlichen Oberfläche von 8  $\mu\text{m}^2$  auf. Nach Aktivierung durch Agonisten, wie z.B. ADP oder Thrombin erfolgt eine Formveränderung (Abbildung 1b), der so genannte „shape change“ mit der Bildung von Pseudopodien, welche Ausstülpungen der Plasmamembran

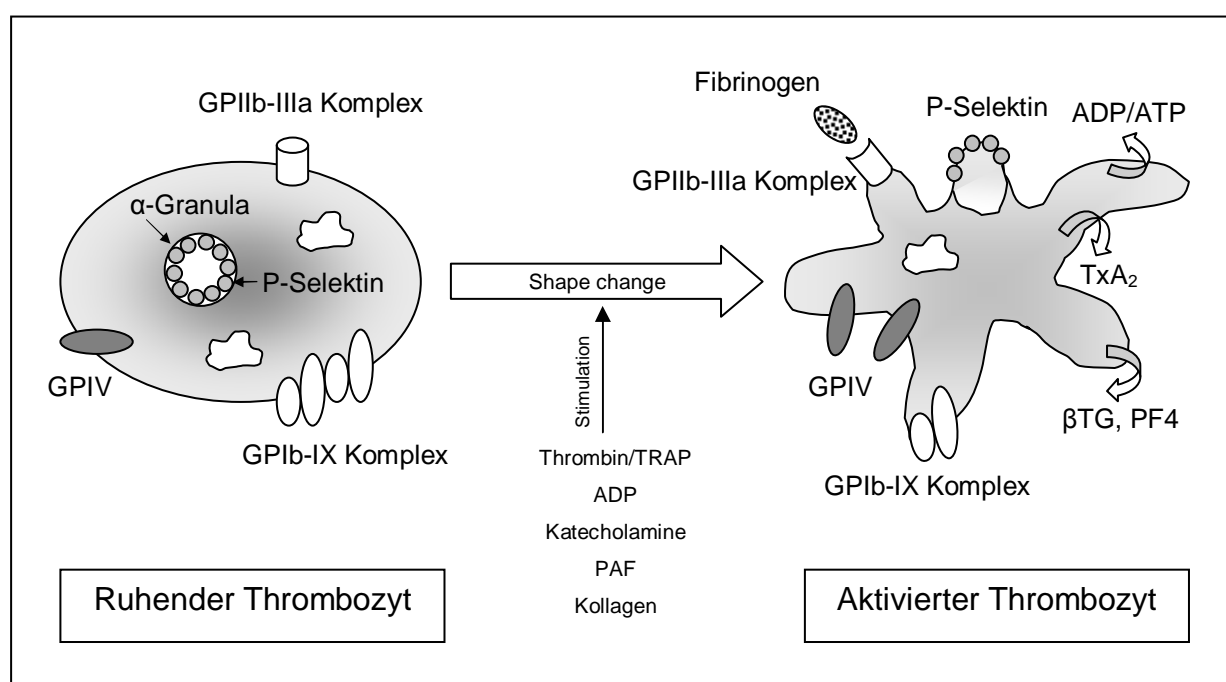
darstellen. Hierdurch wird eine deutliche Vergrößerung der Thrombozytenoberfläche auf bis zu  $13 \mu\text{m}^2$  erreicht (Gawaz 1999).

Thrombozyten zeigen einen komplexen Aufbau, der sich in vier Bereiche einteilen lässt: periphere Zone, strukturelle Zone, Membransysteme und Zone der Organellen. In der peripheren Zone ist die Plasmamembran lokalisiert, welche die Substrate für die Signaltransduktion und den Arachidonsäurestoffwechsel zur Verfügung stellt. Außerdem wird dort nach Aktivierung die prokoagulatorische Aktivität in Form von Plättchenfaktor 3 sezerniert. Weiterhin sind in die Plasmamembran Proteine integriert, welche als Rezeptoren für Agonisten, wie z.B. ADP und Thrombin, oder für Adhäsionsproteine, wie z.B. Fibrinogen interagieren. In der strukturellen Zone befinden sich Mikrotubuli, die von einem Netzwerk verschiedenster Strukturproteine umgeben sind. Diese Bestandteile halten die typische diskoidale Form des ruhenden Thrombozyten aufrecht und sind am Formwandel des aktivierten Thrombozyten beteiligt. Die Zone der Organellen ist im Zytoplasma lokalisiert und besteht aus Mitochondrien, Glykogenspeicher und drei Formen von Speichergranula: dichte Granula,  $\alpha$ -Granula und Lysosomen. Diese für Thrombozyten charakteristischen Granula dienen als Speicherorte für Proteine und andere Substanzen, die für die Thrombozytenfunktionen (z.B. Adhäsion, Aggregation) notwendig sind. Eine für diese Arbeit wichtige Funktion der  $\alpha$ -Granula besteht in der Sekretion von P-Selektin (Gawaz 1999).

### Physiologie der Thrombozytenaktivierung

Bei der primären Adhäsion wird über den auf der Thrombozyten-Oberfläche vorhandenen GPIb-V-IX (von Willebrand Faktor) Rezeptor der erste Kontakt des Thrombozyten mit der verletzten Gefäßwand hergestellt. Unter hohem Scherstress übernimmt dieser Rezeptor die Aufgabe des so genannten Einfangens. Thrombospondin-1, ebenfalls ein Protein der extrazellulären Matrix, kann die Aufgaben des vWF übernehmen. Als sekundäre Adhäsion wird dann eine Anlagerung bereits aktivierter Thrombozyten bezeichnet. Darauf folgend kommt es zu einer Stabilisierung der Thrombozytenadhäsion mittels membranständiger Adhäsionsrezeptoren, wie dem Kollagen-, Fibronektin- und Lamininrezeptor. Kollagen ist beispielsweise als Hauptprotein der subendothelialen Matrix bei der Adhäsion von Thrombozyten an das Endothel sehr bedeutsam. Eine Aktivierung der adhärenen Thrombozyten wird durch die Bindung der inaktiven Thrombozyten über

vWF an die Gefäßwand induziert und es kommt dadurch zum „shape change“. Infolge dessen kommt es ebenfalls zu einer Konformationsänderung des Fibrinogenrezeptors GP IIb/IIIa. Es folgt die Freisetzung des Prostaglandins Thromboxan  $A_2$ , welches die Aktivierungsvorgänge verstärkt und über seine vasokonstriktorische Wirkung eine Verlangsamung des Blutflusses bewirkt und damit die Thrombusbildung unterstützt. Die durch Adhäsionsvorgänge freigesetzten Granulainhaltsstoffe von Thrombozyten bewirken dann die Aggregation, eine Verbindung von Thrombozyt zu Thrombozyt, welche bei der primären Aggregation über Fibrinogenbrücken mit Hilfe des Fibrinogenrezeptors GPIIb/IIIa nur locker und reversibel, im Weiteren sekundär und dann irreversibel verbunden werden. Bestimmte Agonisten, wie z.B. ADP oder Thrombin, können zusätzlich zum Adhäsionsvorgang morphologische und funktionelle Veränderungen bewirken. Erst die vollständige Aktivierung des Thrombozyten führt zur Ausbildung des primären Thrombus (Hilberg 2002, Kehrel 2003).



**Abbildung 2: vereinfachtes Schema der Thrombozytenaktivierung**

Zur Aktivierung gehören die bereits beschriebenen Formveränderungen ebenso wie die Veränderungen von Oberflächenrezeptoren auf dem Thrombozyten (Abbildung 2). Die Aktivierung des Thrombinrezeptors führt primär zu einer Degranulierung und damit z.B. zur Freisetzung von P-Selektin aus den  $\alpha$ -Granula, was beispielsweise die Adhäsion der Thrombozyten mit den Leukozyten über deren Rezeptor PSGL-1

vermittelt. Außerdem kommt es zu einer Erhöhung der Dichte an GPIIb/IIIa-Rezeptoren auf der Thrombozyten-Oberfläche, vermittelt durch die Freisetzung aus internen Speichern (Gawaz 1999). Zusätzlich exprimiert der Thrombozyt weitere Aktivierungsrezeptoren auf der Oberfläche, wie z.B. den ADP-Rezeptor, dessen Aktivierung die Thrombozytenaggregation induziert (Kehrel 2003).

Zur Verfestigung des primären, relativ instabilen Thrombozytengerinnsels wird die sekundäre Hämostase benötigt.

## **1.2 Grundlagen der Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung**

Die Thrombozytenaktivierung resultiert in der Expression von zahlreichen Oberflächenrezeptoren. Das ermöglicht nicht nur den Kontakt von Thrombozyt zu Thrombozyt, sondern auch die Interaktion von Thrombozyten zum Endothel und zu Leukozyten. Diese Zellkommunikation, auch „cross talk“ genannt, kann sowohl über lösliche Mediatoren als auch direkt über Adhäsionsmoleküle (z.B. P-Selektin – PSGL-1) auf der Zellmembran zustande kommen. Voraussetzung für diese Zell-Zell Kommunikation ist, dass mindestens einer der Bindungspartner aktiviert vorliegt (Brown et al. 1998). Erste Untersuchungen zur Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten wurden von Fiel und Macleod im Jahre 1963 durchgeführt. Das Phänomen der Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten, anfangs auch als Plättchensatellitismus bezeichnet (Kjeldsberg et al. 1974), fiel später in Studien bei Patienten mit arterieller und venöser Thrombose und Embolien auf. Erste nähere Untersuchungen zur Adhäsion mittels eines so genannten Rosettentests wurden von Jungi et al. (1986) beschrieben. Nach Stimulierung der Thrombozyten mit Thrombin beobachtete die Arbeitsgruppe eine spezifische und reproduzierbare Bindung der Thrombozyten an polymorphkernige neutrophile Leukozyten und Monozyten. Bisher ist bekannt, dass dieses Phänomen der Zelladhäsion in vivo unter pathophysiologischen Bedingungen bei thrombotischen Erkrankungen und Entzündungsvorgängen (Gawaz 2004, Neumann et al. 1997, Furman et al. 2001) und nach körperlicher Belastung (Hilberg et al. 2003 und 2004) möglich ist. Es wurde beschrieben, dass die Adhäsion von aktivierten Thrombozyten an Leukozyten durch verschiedene Zellproteine vermittelt wird. Wichtig für diese Zellkontakte sind 4 Gruppen von Adhäsionsproteinen, die aufgrund ihrer molekularen Struktur unterschieden werden (Hillis & Flapan 1998, Kiefer & Phillips 1990, Kunicki 1989):

- Selektine
- Integrine
- Leuzinreiche Glykoproteine
- Rezeptoren vom Immunglobulintyp

Zu den Selektinen gehört das P-Selektin (CD62P, GMP 140, PADGEM), welches der gebräuchlichste Aktivierungsmarker für Thrombozyten in experimentellen Untersuchungen ist (Hilberg 2005, Larsen et al. 1989, Hamburger & Mc Ever 1990, Stenberg et al. 1985). CD62P vermittelt die initiale selektive Interaktion von Leukozyten - besonders neutrophile Granulozyten und Monozyten - mit den Thrombozyten und dem Endothel (Evangelista et al. 1999, Mc Ever 1991, Bruehl et al. 1997, Dole et al. 2005, Rinder et al. 1991b). Es befindet sich in den  $\alpha$ -Granula von ruhenden Thrombozyten und in den Weibel-Palade-Körperchen von unstimulierten Endothelzellen und wird nach Aktivierung auf der Zelloberfläche exprimiert (Mc Ever et al. 1990, Furie et al. 2001). Über das P-Selektin können die Thrombozyten direkt mit den Leukozyten-Adhäsionsmolekülen interagieren. Dabei dient der P-Selektin-Glykoprotein-Ligand 1 (PSGL-1) als primärer Leukozytenrezeptor. PSGL-1 wird nach Aktivierung auf der Oberfläche von Monozyten und polymorphkernigen Leukozyten (PMNL) exprimiert (Moore et al. 1991 und 1995, de Gaetano et al. 2001, Yang et al. 1999, Bazzoni et al. 1991). Dabei bewirken aktivierte Thrombozyten P-Selektin-vermittelt die Freisetzung von Tissue-Faktor (TF) in Monozyten und die Produktion von Superoxidanionen in PMNL und Monozyten (Nagata et al. 1993, Celi et al. 1994). Weiterhin können Thrombozyten über P-Selektin die Expression von Zytokinen (z.B. Interleukin 1 $\beta$  und 8) und Chemokinen in Monozyten bzw. PMNL induzieren (Weyrich et al. 1995, Neumann et al. 1997).

Jurk und Kehrel (2005 a und b) beschreiben neben dem Adhäsionsmolekül P-Selektin das CD40L, welches ebenfalls mit Leukozyten, hier über CD40, interagiert. P-Selektin und CD40L können die TF Expression aus Monozyten induzieren (Lindmark et al. 2000). Die Interaktionen von CD40/CD40L spielen bei der Arteriosklerose eine große Rolle (Furman et al. 2004, Freedman 2003). Henn et al. (1998) beobachteten, dass CD40L einige Sekunden nach Thrombozytenaktivierung auf der Thrombozytenoberfläche exprimiert war.

Die Wechselwirkung zwischen Thrombozyten und Leukozyten wird nicht nur direkt (z.B. über P-Selektin oder CD40L) hergestellt, sondern kann auch indirekt über das

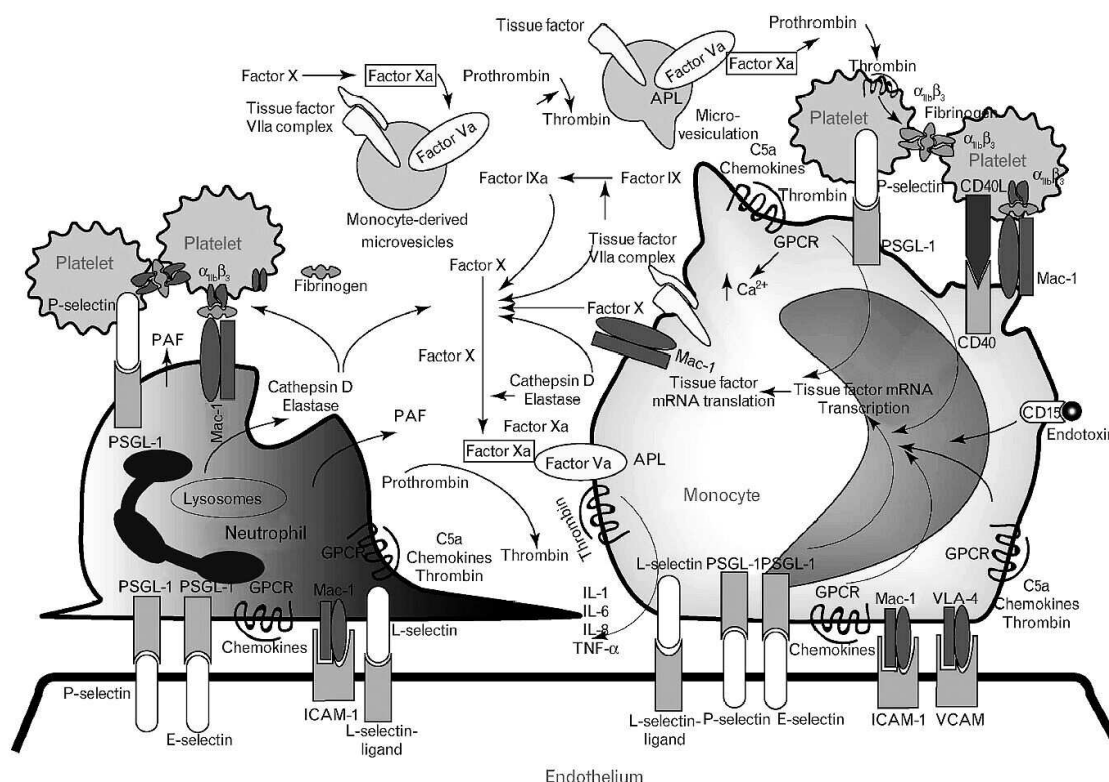
Brückenmolekül Fibrinogen zustande kommen. Diese Interaktion kann zwischen dem Rezeptor CD11b (Bestandteil des Mac-1-Komplexes) auf den Leukozyten und dem GPIIb/IIIa-Rezeptor auf den Thrombozyten vermittelt werden. GP IIb/IIIa gehört zu den  $\beta_3$ -Integrinen und bindet das nach der Thrombozytenaktivierung aus den  $\alpha$ -Granula freigesetzte Fibrinogen. Fibrinogen wird vor allem in der Leber gebildet und liegt in löslicher Form im Plasma vor. Aktivierte Monozyten und PMNL können Fibrinogen über  $\beta_2$ -Integrine binden. Dazu gehören der Mac-1-Komplex ( $\alpha_m\beta_2$ -Integrin CD11b/CD18) und das CD11c/CD18 ( $\alpha_x\beta_2$ -Integrin) (Loike et al. 1991). In der Zirkulation spielt die Wechselwirkung über Fibrinogen bei der Thrombozyten-PMNL Interaktion eine besondere Rolle (Spangenberg et al. 1993). Dagegen ist das Fibrinogen bei der Bildung von Thrombozyten-Monozyten Konjugaten nicht von großer Bedeutung (Spangenberg et al. 1993).

Hu et al. (2003) beobachteten die TLK Bildung unter verschiedenen Scherstress-Bedingungen und fanden heraus, dass es zu unterschiedlichen Einbeziehungen von Selektinen und Integrinen kommt. P-Selektin ist für die initiale noch etwas lockerere Bindung der TLK verantwortlich und  $\beta_2$ -Integrine sorgen für mehr Stabilität bei höherem Scherstress.

Die stabile Adhäsion und Migration der Leukozyten an die aktivierte Thrombozytenschicht über dem verletzten Endothel wird mit Hilfe der Rezeptoren  $\beta_2$  Integrin MAC-1 (CD11b/CD18) auf den Leukozyten und GPIIb auf den Thrombozyten vermittelt. GPIIb zählt zu der Gruppe der leuzinreichen Glykoproteinen, die durch ihren Reichtum an der Aminosäure Leucin gekennzeichnet sind (Gawaz 1999, Ehlers et al. 2005, Simon et al. 2000). Des Weiteren wird in diesem Zusammenhang der Thrombozytenrezeptor JAM-3 beschrieben. Er soll ebenfalls mit dem Leukozytenrezeptor Mac-1 interagieren (Santoso et al. 2002).

Zu den Rezeptoren des Immunglobulintyps gehören das Thrombozyten-Endothel Zelladhäsionsmolekül 1 (PECAM-1) und das Interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1). PECAM-1 vermittelt die Thrombozytenadhäsion am Subendothel und soll außerdem an der Interaktion zwischen Thrombozyten und Leukozyten beteiligt sein (Gawaz et al. 1998). ICAM-1 ist auf aktivierten Thrombozyten lokalisiert und ist ebenfalls an der Thrombozyten-Leukozyten Interaktion beteiligt (Cerletti et al. 1996). Blancks et. al (1998) wiesen nach Stimulation von PSGL-1 bei Neutrophilen von Mäusen eine Aktivierung von ICAM-1 nach.

Weiterhin kann die Thrombozyten-Leukozyten Interaktion durch Sekretionsprodukte induziert werden. Thrombospondin-1 (TSP-1) stellt so ein Sekretionsprodukt dar. TSP-1 kann z.B. in Thrombozyten, Leukozyten oder Endothelzellen synthetisiert werden. Es ist in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten lokalisiert und wird wie CD62P als Thrombozytenaktivitätsmarker gesehen (Gawaz et al. 1995). Nach Thrombozytenaktivierung wird es mittels Exozytose ausgeschüttet. Es ist als Adhäsionsvermittler an einer Vielzahl von interzellulären Wechselwirkungen (Jaffe et al. 1985) beteiligt. Es vermittelt beispielsweise die Thrombozytenadhäsion an Monozyten und PMNL über den Rezeptor GP IV (CD 36), wodurch die Freisetzung von Superoxidanionen, Phagozytose- und Migrationsprozessen gefördert werden (Coller 1999, Elstad et al. 1995). Diese Leukozytenfunktionen spielen bei arteriosklerotischen Prozessen eine essentielle Rolle (Ross & Foster 1996). Weiterhin agiert es als Brückenmolekül bei der Thrombozytenaggregation während der Blutgerinnung. Bei arteriosklerotischen Läsionen kann es die Thrombozytenadhäsion an das Subendothel vermitteln (Kehrel & Flicker 1993).



**Abbildung 3: Interaktionen zwischen Leukozyten und Thrombozyten (Afshar-Kharghan & Thiagarajan 2006)**

Es kann damit zusammengefasst werden, dass die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten zur Aktivierung von Immunzellen (Dore et al. 1998, Bengston et al. 2002), zu einem Anstieg von Oberflächenrezeptoren und zur Erhöhung deren Sensitivität (Yeo et al. 1994), zur Freisetzung von Zytokinen (Neumann et al. 1997), zur Expression von Tissue Faktor (Osterud et al. 1995, 1997 und 2001) und zur Produktion von reaktiven oxidativen Substanzen (Bonomini et al. 1997) führen.

### **1.2.1 Bedeutung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung**

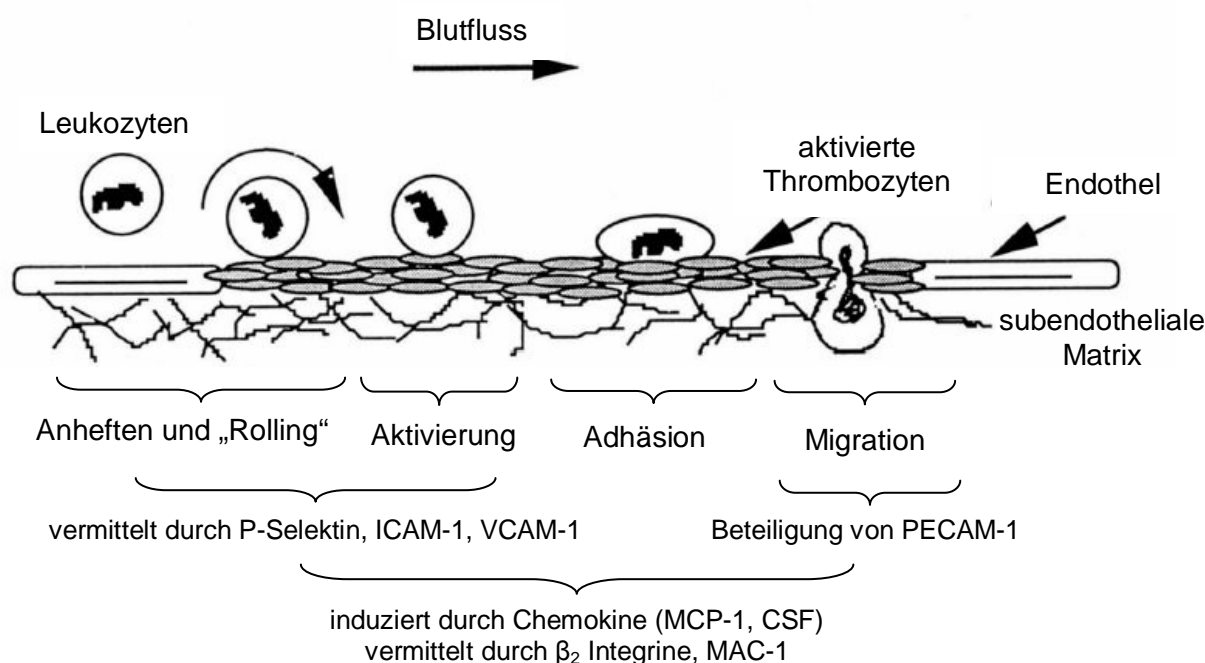
Thrombozyten und Leukozyten sind an wichtigen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen beteiligt. Leukozyten sind als wesentlicher Bestandteil des Immunsystems sowohl an der spezifischen, als auch an der unspezifischen Abwehr beteiligt. Beispielsweise können Monozyten bzw. polymorphkernige Leukozyten in ihrer Funktion als Phagozyten eingedrungene Erreger im Blut oder auf den Schleimhäuten des Körpers beseitigen. Sie spielen aber auch eine wesentliche Rolle bei Entzündungen und bilden dabei Substanzen (z.B. PAF), die gleichzeitig die Thrombozyten beeinflussen können. Hierzu wiesen Hirafuji und Shinoda (1991) in einer in vitro Studie nach, dass die Interaktionen von Thrombozyten und Leukozyten bei der Adhäsion an das Endothel durch PAF induziert werden. Es wird deutlich, dass diese Blutbestandteile nicht nur einzeln bei entzündlichen, thrombotischen und arteriosklerotischen Reaktionen agieren, sondern sich auch gegenseitig in ihren jeweiligen Funktionen beeinflussen (Cha et al. 2000). So kann durch die Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten eine Immobilisierung der Partnerzelle aus dem Blutstrom an das Endothel bewirkt werden, wie es bei arteriosklerotischen Läsionen vorkommt. Aktivierte Thrombozyten, die am geschädigten Endothel immobilisiert werden, stellen durch Expression spezifischer Leukozytenliganden, wie z.B. P-Selektin, ein adhäsives Substrat für zirkulierende Leukozyten dar, die so an den Ort der Gefäßverletzung gelockt werden (Diacovo et al. 1996). Weiterhin werden durch die Thrombozytenaktivierung Substanzen freigesetzt, die die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten verstärken (Tzeng et al. 1984). Somit begünstigt die Interaktion zwischen aktivierten Thrombozyten und Leukozyten die Migration von Leukozyten aus dem Blut in die Gefäßwand, was als wichtiger Schritt in der Entstehung von arteriosklerotischen Plaques gewertet werden kann. Andererseits stimulieren aktivierte Leukozyten die Thrombozytenaggregation,



was durch eine Thrombenbildung zu einem lokalen Gefäßverschluss führen kann (Metha et al. 1992).

Entzündungen nehmen nach dem heutigen Erkenntnisstand eine Schlüsselrolle in allen Phasen der Arteriosklerose ein – von der ersten Entstehung einer Plaque über ihr Wachstum bis hin zur Plaqueruptur. Die Arteriogenese beginnt mit einer gesteigerten Permeabilität des Endothels für Lipoproteine, was zu einer vermehrten Ablagerung von cholesterinreichen Lipoproteinen in der Intima führt (Ross 1999). Bei erhöhten LDL-Konzentrationen im Blut, reichern sich diese in den Arterienwänden an und werden dort chemisch verändert. Es kommt zu einer Oxidation dieser Partikel, die dann proinflammatorisch wirken (Lehr et al. 1994). Dieser Prozess treibt die endotheliale Dysfunktion weiter voran, was eine verminderte Produktion von Stickstoffmonoxid und eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1 und Selektine) zur Folge hat. Außerdem werden die Endothelzellen zu einer vermehrten Produktion von Chemokinen, Zytokinen und Adhäsionsmolekülen angehalten, was eine Monozyten- und T-Lymphozyten-Rekrutierung aus dem Blut zur Folge hat (Andrews et al. 1999). Mit Chemokinen wird die Migration dieser Zellen in die Innenschicht unterstützt, wo dann die Monozyten zu aktiven Makrophagen proliferieren. Zusammen mit den T-Zellen beginnen sie dann mit der Produktion von Entzündungsmediatoren (z.B. IL-1). Das folgende Stadium wird Schaumzellbildung genannt, dabei nehmen Makrophagen chemisch modifizierte LDL-Partikel auf und bilden zusammen mit den T-Zellen einen Lipidstreifen. Dies ist die früheste Form der arteriosklerotischen Plaque-Bildung. Während sich die Plaque weiter ausdehnt, bildet sich über ihrem Lipidkern eine faserige Kappe. Dafür wandern glatte Muskelzellen der Mittelschicht bis unter die Endothelzellen, vermehren sich dort und bilden eine zähe, alles verklebende Matrix. Durch die Kappe wird das Innere der Plaque sicher gegen die Blutbahn abgegrenzt. Diese Kappe kann aber durch proteolytische Enzyme, wie Metalloproteinasen aus den Schaumzellen geschwächt werden. Weiterhin synthetisieren die Schaumzellen Tissue Faktor (TF), welcher die Gerinnungskaskade auslösen kann. Reißt nun eine vorgeschädigte Plaque auf (Ruptur), wird sofort die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt. Es kommt zur Thrombozytenadhäsion und -aggregation an der verletzten Stelle (primäre Hämostase), wobei die Thrombozyten einen mit dem Fibrin vernetzten Verschluss der beschädigten Stelle bilden. Diese Plaqueruptur induziert im schlimmsten Fall einen arteriellen Gefäßverschluss und führt somit zum Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Die Aktivierung der Thrombozyten hat eine Expression des P-Selektins zur Folge, welches die initialen Interaktionen mit den Leukozyten bzw. deren Rekrutierung aus dem Blutfluss vermittelt (Dore et al. 1998, Schmidtke & Diamond 2000, Mc Ever & Cummings 1997). Dies resultiert in dem so genannten „Rolling“ der Leukozyten auf den aktivierten Thrombozyten (Dole et al. 2005, Weber et al. 1997). So aktivierte Oberflächenrezeptoren und oberflächengebundene Zytokine induzieren wiederum die Aktivierung von den Leukozyten (Freedman et al. 2002). Die stabilere Bindung der Leukozyten an die Thrombozytenschicht wird durch  $\beta_2$  Integrin Mac-1 gefördert. Die Bildung von TLK führt zu einer erhöhten Produktion von inflammatorischen Zytokinen, wie IL-1 $\beta$  und IL 8 (Neumann 1997). Letztendlich kommt es zur Chemokin – induzierten Migration der Leukozyten in die subendotheliale Matrix (Diacovo et al. 1996, Yadav et al. 2003, Abbildung 4). Die Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten spielt hier eine wichtige Rolle bei der Vermittlung der Leukozytenadhäsion an einen Thrombus und bei der Leukozyten-Rekrutierung in das Gebiet der Gefäßverletzung (Chavakis et al. 2003).



**Abbildung 4: Adhäsion von Leukozyten an aktivierte Thrombozyten im Gebiet einer beschädigten Endothelschicht (modifiziert nach Diacovo et al. 1996, Moore 1998 und Gawaz 2004)**

### **1.2.2 Thrombozyten-Leukozyten Konjugate bei kardiovaskulären Erkrankungen**

Erste Hinweise über eine mögliche Interaktion zwischen Thrombozyten und Leukozyten bei der Entstehung von intravasalen Thromben lieferte Bizzozero 1882 (Bizzozero 1882). 93 Jahre später untersuchten Bielawiec et al. (1975) die Thrombozyten-Leukozyten Aggregation mittels einer dem Rosettentest ähnlichen Methode bei Patienten mit thrombotischen Zuständen und kamen zu dem Schluss, dass Patienten mit einem Myokardinfarkt die höchste Anzahl dieser Aggregate aufwiesen, speziell während der ersten 3 Wochen nach dem Infarkt. Die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten nimmt folglich eine bedeutende Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen ein. Ausgangspunkt koronarer Herzkrankheiten ist die geschädigte Funktion des Gefäßendothels durch die bekannten Risikofaktoren. Infolge dessen kommt es zur Invasion von Monozyten in die Gefäßwand, zu einer pathologischen Lipidablagerung und zur Entwicklung einer arteriosklerotischen Plaque. Im Frühstadium der Erkrankungen sind noch keine Symptome zu erkennen. Im Fortschreiten entsteht ein Sauerstoffmangel im Herzmuskel und es kommt zu einer myokardialen Ischämie, welche sich klinisch häufig als Angina pectoris äußert. Der Übergang von einer stabilen KHK in ein instabiles Koronarsyndrom wird durch Ruptur einer arteriosklerotischen Plaque getriggert, welche in einer lokalen Thrombose bis hin zum Gefäßverschluss enden kann.

Vermeehrt zirkulierende Thrombozyten-Leukozyten Konjugate konnten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Neumann et al. 1997, Czyz et al. 2004, Furman et al. 2001), bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Gawaz et al. 1996, Sarma et al. 2002), Patienten mit stabiler Angina pectoris (Furman et al. 1998, Ott et al. 1996) nachgewiesen werden. Furman et al. (2001) schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass die Bildung dieser Konjugate ein früher Marker des Myokardinfarktes ist. Auch Ruf und Patscheke (1995) sehen die Thrombozytenaktivierung als wichtigen Bestandteil im Pathomechanismus von arteriellen Verschlusskrankheiten (z.B. Schlaganfall) oder dem Myokardinfarkt.

Einen Vergleich der TLK Bildung bei instabiler vs. stabiler Angina pectoris unternahmen Patel et al. (2004) mit dem Ergebnis, dass bei instabiler Angina pectoris erhöhte TKG verbunden mit einer gesteigerten Aktivität beider Zelltypen nachgewiesen werden konnte. Chirinos et al. (2005) haben bei Patienten mit

venösen Thromboembolismen (VTE) im Gegensatz zu Kontrollpersonen eine signifikant höhere Anzahl von TLK im Blut vorgefunden. Die Arbeitsgruppe wies weiterhin eine signifikante Korrelation zwischen der CD11b Expression auf Leukozyten und der TLK-Bildung bei den Patienten mit VTE nach. Letztendlich beeinflusst die Bildung von TLK damit die Aktivierung von Leukozyten und verbindet so die Thrombose mit der Inflammation in vivo.

Das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen erfordert chirurgische Eingriffe und Therapien, bei denen ebenfalls Untersuchungen der TLK Bildung unternommen wurden. Michelson et al. (1996) wiesen bei Patienten nach einer Koronar-Angioplastie eine Aktivierung der Leukozyten und die Adhäsion von Thrombozyten, trotz Standardtherapie mit Aspirin und Heparin, nach. Neumann et al. (1996) wiesen ebenfalls nach Ballondilatation an Koronargefäßen eine Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten nach. Einen Vergleich zwischen Stentimplantation versus Ballonangioplastie bei akutem Myokardinfarkt unternahmen Jaster et al. (2003) hinsichtlich der TLK Bildung. Die Stentimplantation hatte weniger TLK als die Ballonangioplastie zur Folge. May et al. (1997) verglichen eine kombinierte antithrombozytäre Therapie (Ticlopidine und ASS) mit einer Antikoagulationstherapie (Phenprocoumon, Heparin und ASS) nach Stentimplantation. Die antithrombozytäre Therapie reduzierte die Bildung von TMK, was wiederum die Monozytenaktivierung reduzierte. Rinder et al. (1992) und Esposito et al. (2003) zeigten während eines Bypasses einen Anstieg der TMK, was bis zum Ende der Operation anhielt. Die TKG stiegen nur leicht an und die TLyK sanken.

Zahlreiche Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit dem Einfluss von Medikamenten, die verschiedene Thrombozytenfunktionen hemmen, auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate. Die Untersuchung des Einflusses von Clopidogrel, welches den ADP-Rezeptor blockiert, erbrachte einheitlich das Resultat, dass es zu einer Reduktion der TLK Bildung durch Hemmung der Thrombozytenaktivierung und -aggregation, auch bei Patienten mit KHK, kommt (Pasqualini et al. 2005, Klinkhardt et al. 2003, Storey et al. 2002, Xiao & Theroux 2004). Storey et al. (2002) und Klinkhardt et al. (2003) wiesen weiterhin nach, dass Aspirin keinen Einfluss auf die Bildung der TLK hat. Bei der Verwendung von Abciximab (GP IIb/IIIa Hemmer) kam es zu kontroversen Resultaten. Steiner et al. (2003) beschreiben, dass Abciximab die TMK Bildung und Tissue Faktor Expression hemmt und Klinkhardt et al. (2003) konnten keinen Einfluss von Abciximab auf die

TLK Bildung feststellen. Mit dem Effekt von einer Kombination aus 3 Anti-Thrombozyten Wirkstoffen (Clopidogrel + Aspirin + Dipyridamole) auf die TLK Bildung beschäftigten sich Zhao et al. (2003 und 2001) und wiesen eine bessere Wirksamkeit dieser Kombination nach, weil jedes einen anderen Wirkmechanismus hat.

**Tabelle 1: Thrombozyten-Leukozyten Konjugate bei verschiedenen Erkrankungen bzw. deren Therapie, AMI = akuter Myokardinfarkt, AP = Angina pectoris, DM = Diabetes mellitus, Vgl = Vergleich**

<b>Untersuchungsinhalt</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Referenz</b>
Patienten mit AMI	erhöhte TLK	Neumann et al. 1997
Patienten mit AMI	erhöhte TKG, TMK und TLyK im Vgl zu stabiler AP	Czyz et al. 2004
211 Patienten mit Brustschmerzen-davon 61 AMI	erhöhte TMK bei AMI bis 4 h nach Auftreten der Symptome	Furman et al. 2001
Patienten mit stabiler AP	erhöhte TMK im Vgl zu Gesunden	Furman et al. 1998
Patienten mit KHK	erhöhte TLK im unstimulierten und ADP stimulierten Versuch im Vgl mit Gesunden	Gawaz et al. 1996
Patienten mit AMI und instabiler AP	erhöhte TMK bei AMI und instabiler AP im Vgl zu Gesunden	Sarma et al. 2002
93 Patienten mit Brustschmerzen-davon 9 AMI	erhöhte TMK im Vgl zu Patienten mit Brustschmerzen und Gesunden	Michelson et al. 2001
Patienten mit stabiler AP versus instabile AP	erhöhte TKG bei instabiler AP im Vgl zu stabiler AP	Ott et al. 1996
Patienten mit stabiler AP versus instabile AP	erhöhte TKG bei instabiler AP im Vgl zu stabiler AP	Patel et al. 2004
Patienten mit instabiler AP	die Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten erhöhte TKG	Faraday et al. 2004
Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose	erhöhte TLK in Vgl zu Gesunden, Korrelation zwischen Leukozytenaktivierung und TLK Bildung	Chirinos et al. 2005
Koronarangioplastie	Erhöhte TLK, trotz Therapie mit Aspirin und Heparin	Mickelson et al. 1996
Ballondilatation	Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten	Neumann et al. 1996
Vergleich von Stentimplantationen und Ballondilatation	Stentimplantationen hatte weniger TLK als Ballondilatation zur Folge	Jaster et al. 2003
Vergleich von antithrombozytäre Therapie (Ticlopidin+ASS) versus Antikoagulationstherapie (Heparin/ Phenprocoumon + ASS) nach Stentimplantation	Antithrombozytäre Therapie reduzierte die Bildung von TMK, Antikoagulationstherapie nicht	May et al. 1997
kardiopulmonaler Bypass	erhöhte TMK, leicht erhöhte TKG und reduzierte TLyK während Bypass	Rinder et al. 1992
Operation eines Verschlusses bei tiefer Beinvenenthrombose	erhöhte TMK und TKG kurz nach der Operation	Espisito et al. 2003
Kinder mit angeborenen Herzfehler nach Bypass	erhöhte TMK, reduzierte TKG und TLyK	Rinder et al. 1994
TLK bei Patienten mit DM	In Ruhe gesteigerte TKG und TLyK bei DM im Vgl zu Gesunden	Hilberg et al. 2004
TLK bei Patienten mit DM und Beziehung zur Mikroangiopathie	Erhöhte TLK bei DM im Vgl zu Gesunden, Erhöhung der TLK korrelierte mit TZ Hyperreaktivität bei DM mit Mikroangiopathien	Hu et al. 2004
TLK bei Patienten mit DM, Beziehung zw. TLK Bildung und HgbA1c	Erhöhte TMK bei DM im Vgl zu Gesunden, keine Unterschiede bei TLyK und TKG, keine Korrelation zw. TLK und HgbA1c	Kaplar et al. 2001
TLK bei Patienten mit pAVK	Vermehrtes Auftreten von TMK bei Patienten mit pAVK	Zeiger et al. 2000
TLK bei Patienten mit venösen Stasis-Ulzerationen	Erhöhte TMK bei venösen Stasis-Ulzerationen im Vgl zu Gesunden	Peyton et al. 1998

Interaktion zwischen Thrombozyten und Leukozyten während Hämodialyse	Erhöhte TMK und TKG 15 – 30 min nach Hämodialyse	Bonomini et al. 1999
TLK während Hämodialyse in Abhängigkeit vom Membrantyp	Erhöhte TMK und TKG während Hämodialyse	Gawaz et al. 1994 & 1999
TLK bei Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen (MOF)	Erhöhte TLK bei Sepsis (assoziiert mit erhöhter Expression von Adhäsionsmolekülen auf TZ) und reduzierte TLK bei MOF	Gawaz et al. 1995
TLK bei Patienten mit Sepsis	Erhöhte TKG bei Sepsis	Kirschenbaum et al. 2002
TLK bei Patienten mit Sepsis	Erhöhte TMK und TKG bei Sepsis, konnte durch P-Selektin Hemmung reduziert werden	Ogura et al. 2001
Clopidogrel (25 mg/kg KG 2 x täglich bei Mäusen)	Clopidogrel hemmt TLK und Thrombozyten induzierte Leukozytenaktivierung	Evangelista et al. 2005
Clopidogrel (täglich 75 mg – 6 Tage)	Clopidogrel reduziert TLK bei Arteriosklerose	Klinkhardt et al. 2002
Clopidogrel (75 mg/d) versus Aspirin (100 mg/d) bzw. einer Kombination aus beiden bei Patienten mit Arteriosklerose	Clopidogrel und Kombination aus Aspirin und Clopidogrel reduziert TMK bei Arteriosklerose, Aspirin erhöht TMK Bildung	Klinkhardt et al. 2003
Clopidogrel (Aufsättigung 300 mg, dann 75 mg/d)	Clopidogrel reduziert TLK Bildung	Pasqualini et al. 2005
Clopidogrel (75 mg/d) versus Aspirin (75 mg/d) bzw. Kombination aus beiden	Clopidogrel hemmt TMK Bildung, Aspirin und die Kombination aus beiden hat keinen Einfluss auf TLK Bildung	Storey et al. 2002
Clopidogrel (1 x 300 mg)	Clopidogrel hemmt TLK Bildung bei Patienten mit akutem Koronar-Syndrom	Xiao und Theroux 2004
Clopidogrel (100 nmol/l) + Aspirin (100µmol/l) + Dipyridamol (10 µmol/l) einzeln und in Kombination	Kombination aus 3 antithrombozytären Wirkstoffen hemmt TLK Bildung besser als einzeln	Zhao et al. 2001
Clopidogrel + Aspirin + Dipyridamol versus Abciximab+Mk-852	Clopidogrel+Aspirin+Dipyridamol inhibiert besser die TLK Bildung	Zhao et al. 2003
antithrombozytäre (Heparin + Ticlopidine) versus Antikoagulationstherapie (Heparin + Marcumar) nach koronarer Stent-Implantation	Antithrombozytäre Therapie reduziert TMK Bildung nach Stent-Implantation	May et al. 1997
Tirofiban (0,4 µg/kg/min; hemmt GP IIb/IIIa Rezeptor) vs. Placebo	Tirofiban hemmt TKG Bildung im Vgl zu Placebo	Xiao et al. 1999
unfraktioniertes Heparin + Abciximab versus niedrigmolekulares Heparin + Abciximab bei instabiler AP	keine signifikanten Unterschiede, beide Therapien reduzieren TKG und TMK Bildung	Furman et al. 2001
Abciximab (50 µg/ml)	Abciximab hemmt TMK Bildung und TF Expression in vitro	Steiner et al. 2003
Abciximab (0,25 mg/kg KG) + Reteplase (2 x 5 U) versus Reteplase (2 x 10 U)	Kombination aus Abciximab + Reteplase reduziert TMK und TKG Bildung im Vergleich zu Reteplase-Gabe	Szabo et al. 2005
Abciximab (16,6 µg/ml in vitro)	Abciximab reduziert postischämische TLK Bildung- Benefit bei myokardialer Reperfusion	Kupatt et al. 2000
Abciximab (0,25 mg/kg KG vor Stent OP gefolgt von kontinuierlicher Infusion von 10 µg/min über 12 h)	Abciximab reduziert TMK Bildung bei Stent-Patienten	Neuman et al. 1999

Die Untersuchung der TLK Bildung erfolgte nicht nur bei Herz-Kreislaufkrankungen, sondern auch bei Sepsis, Diabetes mellitus und Dialyse. Gawaz et al. (1995), Kirschenbaum et al. (2002) und Ogura et al. (2001) wiesen bei Sepsis-Patienten eine verstärkte Expression von Thrombozytenadhäsionsmolekülen verbunden mit einer erhöhten Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten nach. Hu et al. (2004) und Tschoepe et al. (1997) zeigten einen Anstieg der TLK bei Diabetikern, was eine Thrombozytenhyperaktivität und damit mikrovaskuläre Komplikationen zur Folge haben könnte. Auch Hilberg et al. (2004) wiesen höhere TLK bei Diabetikern in Ruhe

im Vergleich zu Kontrollpersonen nach. Kaplar et al. (2001) untersuchten, ob Diabetiker im Vergleich zu Kontrollpersonen mehr TLK bilden und ob dies mit der Dauer des Diabetes, dem HbA1c und weiteren vaskulären Komplikationen korreliert. Es konnte ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die TMK festgestellt werden, nicht aber bei den T GK und TLyK. Die Korrelation der TMK mit vaskulären Komplikationen war signifikant. Bonomini et al. (1999) sehen die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten bei der Hämodialyse als neuen Parameter die Biokompatibilität von Dialysemembranen zu überprüfen. Die Arbeitsgruppe zeigte 15 bis 30 min nach der Dialyse eine gesteigerte Bildung von T GK und TMK. Die ersten Hinweise über eine gesteigerte Bildung von TLK (speziell T GK und TMK) 15 und 30 min nach der Dialyse kamen von Gawaz et al. (1994). Später stellten Gawaz et al. (1998) fest, dass bei Hämodialyse – Patienten die Grundwerte der TLK geringer sind als bei Kontrollpersonen. Abhängig von der Dialysemembran konnte ein Anstieg der T GK und der TMK nachgewiesen werden.

Es kann damit gesagt werden, dass die Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten sowohl bei akuten thrombotischen Ereignissen, als auch bei chronischen arteriosklerotischen Erkrankungen eine sehr wichtige Rolle spielt.

### ***1.3 Körperliche Belastung und Thrombozytenfunktion bzw. Thrombozyten-Leukozyten Konjugate***

Die Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt körperliche Aktivität als Präventionsmaßnahme bei kardiovaskulären Erkrankungen. Es konnte in zahlreichen klinischen und epidemiologischen Studien nachgewiesen werden, dass regelmäßige moderate körperliche Aktivität mit einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht (Paffenberger et al. 1986, Arraiz et al. 1992, Blair et al. 2001). Dieser protektive Effekt kann unter anderem der Reduzierung der Risikofaktoren (z.B. zu hohes LDL) zugeschrieben werden (Drygas et al. 2000). Weiterhin konnte ein günstiger Einfluss auf die Blutdruckregulation und auf das Hämostasesystem gezeigt werden (Löllgen 2003). Moderates Training kann also die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen positiv beeinflussen (Halle 2004, El-Sayed 2004, Ahmadizad 2004). Dabei besteht eine Abhängigkeit von der Belastungsintensität- und -dauer. Für Untrainierte besteht nämlich beispielsweise ein 100faches Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden, wenn die Belastungsintensität zu

hoch ist (Bärtsch 1999). Es ist also nachgewiesen, dass sich die Funktionszustände der Thrombozyten nach körperlicher Belastung in Abhängigkeit von der Belastungsintensität, vom Alter und vom Trainingszustand unterscheiden.

Hollmann und Hettinger (2000) definieren körperliche Aktivität folgendermaßen: „Körperliche Aktivität ist jede Aktivität, die eine Steigerung des Energieumsatzes zur Folge hat. Sie wird erst dann zum Training, wenn sie geplant, strukturiert, wiederholt und zielgerichtet ist“. Grundsätzlich führt eine körperliche Belastung je nach Intensität und Dauer zu einer Erhöhung des Scherstress und der Katecholaminkonzentration um das 20 – 50fache (Möckel et al. 2001, Strobel 2002). Katecholamine induzieren direkt und indirekt eine Thrombozytenaktivierung (Anfossi & Trovati 1996). Ausdauertraining kann dagegen sogar eine Senkung der Noradrenalin-konzentrationen im Plasma bewirken (Strobel 2002). Nach einer akuten körperlichen Belastung kommt es zu einer  $\alpha$ -adrenerg vermittelten Zunahme von 18 – 80 % der Thrombozytenkonzentration durch Freisetzung von Thrombozyten aus der Milz, des Knochenmarks und der Lunge (Borey & Santoro 1988, El-Sayed 2000). Diese so genannte belastungsinduzierte Thrombozytose wurde schon seit den 60iger Jahren von vielen Autoren beschrieben (Sarajas et al. 1961, Dawson et al. 1969, Warlow et al. 1974) und soll proportional zur Belastungsintensität steigen (Diehm 1984). Ebenfalls in Abhängigkeit von der Belastungsintensität werden Thrombozyten dann mehr oder weniger aktiviert (Wang et al. 1994). Die Bestimmung der Thrombozytenaktivierung kann mittels verschiedener Methoden erfolgen, darunter die Aggregometrie nach Born als Maß der Thrombozytenaggregation in vitro, die Bestimmung von Thrombozyten - Sekretionsprodukten wie z.B.  $\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ -TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4) und die Flowzytometrie mit der Möglichkeit der Messung von exprimierten Oberflächenantigenen, die nur nach der Thrombozytenaktivierung auf der Oberfläche erscheinen. Dabei muss bei der Auswertung der Ergebnisse die Belastungsintensität, der Belastungstyp und die Methode genauer betrachtet werden. Mant et al. (1984) und Tanaguchi et al. (1984) beobachteten beispielsweise keine Veränderungen der Thrombozytenaggregabilität nach einem maximalen Fahrradstufentest bzw. nach einem submaximalen Laufbandstufentest. Dagegen wiesen Davis et al. (1990) einen Anstieg der Thrombozytenaggregabilität nach einer submaximalen Belastung nach, was aber nach einem 12wöchigem Training eine Reduktion der Thrombozytenaggregabilität zur Folge hatte. Chicharro et al. (1994) untersuchten, ob die



Thrombozytenaggregabilität in Relation zur IAS steht und folgerten aus ihren Resultaten eine gesteigerte Thrombozytenaggregabilität oberhalb der IAS. Des Weiteren kann eine Thrombozytenaktivierung durch freigesetzte Sekretionsprodukte, wie  $\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ -TG) und Plättchenfaktor 4 (PF 4) im Plasma nachgewiesen werden. Röcker et al. (1986), Bärtsch et al. (1995), Colwell et al. (1986) und Drygas et al. (1987 und 1988) zeigten übereinstimmend belastungsinduzierte Anstiege dieser beiden Sekretionsprodukte. Des Weiteren haben erschöpfende Belastungen einen geringen Anstieg der P-Selektin Expression zur Folge (Hilberg et al. 2003, Möckel et al. 2001). Hierbei spielt wahrscheinlich der Trainingszustand eine entscheidende Rolle. Allerdings wird dies in der Literatur etwas kontrovers diskutiert. Kestin et al. (1993a) zeigten bei Untrainierten höhere Aktivierungszustände zirkulierender Thrombozyten, jedoch nicht bei Trainierten. Dagegen beobachteten Möckel et al. (2001) bei Hochausdauertrainierten erhöhte Thrombozytenaktivitäten nach einem Triathlon. Moderate Belastungen induzieren eine geringere bis keine Aktivierung der Thrombozyten. So konnten Hilberg et al. (2002) nach einer submaximalen Ausdauerbelastung keine eindeutige Erhöhung der Thrombozytenaktivität nachweisen. Die Untersuchungen der Thrombozytenreaktivität mit Hilfe von Stimulationsversuchen durch TRAP-6 zeigten aber eindeutig einen belastungsinduzierten Anstieg (Hilberg et al. 2002, 2003).

Belastungsinduzierte Veränderungen der Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten sind bisher kaum untersucht worden. Die Arbeitsgruppen von Li et al. (1999) und Perneby et al. (2004) untersuchten ebenfalls wie unsere Arbeitsgruppe die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate mit Hilfe der Durchflusszytometrie. Perneby et al. und Li et al. benutzten den gleichen Stufentest (Beginn 30W mit einem Inkrement von 10W pro min) bis zur subjektiven Erschöpfung und wiesen eine signifikante Zunahme der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate inklusive der Subpopulationen nach. Beide Arbeitsgruppen unternahmen auch einen Stimulationsversuch mit ADP und Thrombin und in beiden Fällen waren belastungsinduzierte Zunahmen der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate nachzuweisen. Möckel et al. (2001) wiesen bei Hochausdauertrainierten nach einem Kurz-Triathlon 30 min nach dem Wettkampf erhöhte Thrombozyten-Leukozyten Konjugate im Vergleich zum Zeitpunkt kurz nach der Belastung nach. 60 min nach dem Triathlon sanken die Thrombozyten-Leukozyten Konjugate unter ihr Ausgangsniveau. Leider fehlen bei dieser Untersuchung die Ruhewerte. Die

Methoden zur Untersuchung des Einflusses eines maximalen Stufentests auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten von Wang et al. waren dagegen, insbesondere in der Verarbeitung der Zellen, weniger vergleichbar (Wang 2004, Wang & Liao 2004). Aber auch hier kam es zu einer belastungsinduzierten Zunahme der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass körperliche Belastung in Abhängigkeit von Belastungsintensität und – dauer, Trainingszustand und Alter eines gesunden Probanden die Thrombozytenfunktion aktiviert. Der Einfluss einer Belastungsintervention hinsichtlich der Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten wurde bis zum heutigen Zeitpunkt nur von wenigen Gruppen mittels eines Maximaltestes untersucht. Diese Autoren kamen zu dem Resultat, dass es zu einer belastungsinduzierten Erhöhung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate kommt. Interessant scheint nun die Untersuchung des Einflusses einer moderaten Ausdauerbelastung, des Alters und eines mehrwöchigen moderaten Trainings auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten.

## 2 Fragestellung

Aus dem in der Einleitung dargestellten Wissen über die Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten ergaben sich verschiedene Fragestellungen, die mit Hilfe der durchgeführten Teilstudien systematisch beantwortete werden sollten.

TLK I: Als erster Teilaspekt sollte die geklärt werden, ob eine submaximale körperliche Ausdauerbelastung auf dem Laufband bei gesunden, mäßig bis gut trainierten männlichen Nichtrauchern zu einer verstärkten Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung führt. Innerhalb dieser ersten Teilstudie sollte die flowzytometrische Bestimmung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate als zentrale Labormethode etabliert werden und der belastungsinduzierte Einfluss einer standardisierten Ausdauerbelastung bei gesunden Probanden untersucht werden.

TLK II-A: Als zweiter Teilaspekt wurde der Einfluss der Belastungsintensität bei jungen untrainierten männlichen Nichtrauchern auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten untersucht. Dabei wurde eine 60minütige moderate Fahrradbelastung bei 80 % IAS mit einer 60minütigen intensiven Belastungsintervention bei 100 % IAS verglichen. Innerhalb dieser Teilstudie wurde die flowzytometrische Messung der TLK weiterentwickelt. Es wurde die Konjugatbildung der Leukozyten-Subpopulationen mit den Thrombozyten vorgenommen

TLK II-B: Als dritter Teilaspekt sollte geklärt werden, ob das Alter einen Einfluss auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten im Ruhewertvergleich und nach einer moderaten 60minütigen Fahrradbelastung bei 80 % IAS hat. Dafür wurden junge untrainierte männliche Nichtraucher im Alter von 20 – 30 Jahren mit älteren untrainierten männlichen Nichtrauchern im Alter von 40 – 60 Jahren verglichen.

TLK II-C: Als vierter und letzter Teilaspekt sollte der Effekt eines kontrollierten 12wöchigen moderaten Ausdauertrainings bei gesunden, älteren (40 – 60 Jahre) untrainierten Nichtrauchern auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten untersucht werden?

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Verwendete Antikörper, Chemikalien und Geräte

**Tabelle 2: Antikörper**

Name	Hersteller bzw. Lieferant
CD41- PE	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
CD62P- FITC	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
CD14- ECD	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
CD45- PC5	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
IgG1-FITC	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
IgG1-PE	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland

**Tabelle 3: Chemikalien**

Name	Hersteller bzw. Lieferant
TRAP-6	Bachem, Weil am Rhein, Deutschland
BSA Fraktion V	PAA Laboratories, Pasching, Österreich
Dulbeccos PBS	GIBCO, Karlsruhe, Deutschland

**Tabelle 4: Geräte**

Name	Hersteller bzw. Lieferant
Durchflusszytometer EPICS XL-MCL	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
Blutbildautomat Coulter AcT Dif	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
Zentrifuge 5810 R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Wasserbad Typ 1038	GFL mbH, Burgwedel, Deutschland
Vortex MS 2	IKA GmbH&CoKG, Staufen, Deutschl.
Laktatmeßgerät Ebio basic	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Spirometer Oxycon	Jaeger, Hoechberg, Deutschland
Laufbandergometer	Woodway, Weil am Rhein, Deutschland
Fahrradergometer	SRM GmbH, Jülich, Deutschland
Herzfrequenzmessgerät	Polar, Büttelborn, Deutschland
EKG	Siemens AG, München, Deutschland

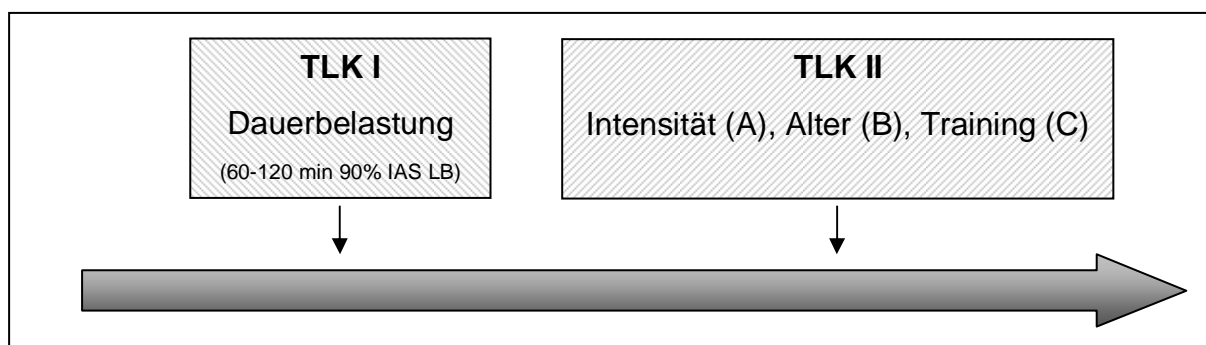
**Tabelle 5: Materialien**

Name	Hersteller bzw. Lieferant
Reaktionsgefäße	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Monovetten, Einmalkanülen	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Laktatröhrchen	EKF Diagnostik, Barleben/MD, Deutschland
Glas-Kapillaren	EKF Diagnostik, Barleben/MD, Deutschland
Lanzetten	EKF Diagnostik, Barleben/MD, Deutschland
Flowzytometrie- Röhrchen	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Coulter Isoton II	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
Coulter Clenz	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
Flowcheck	Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland
Pipetten- und Spitzen	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Bidestilliertes Wasser	Fresenius GmbH, Bad Homburg, Deutschl.

## 3.2 Studiendesign

### 3.2.1 Überblick über das Gesamtprojekt

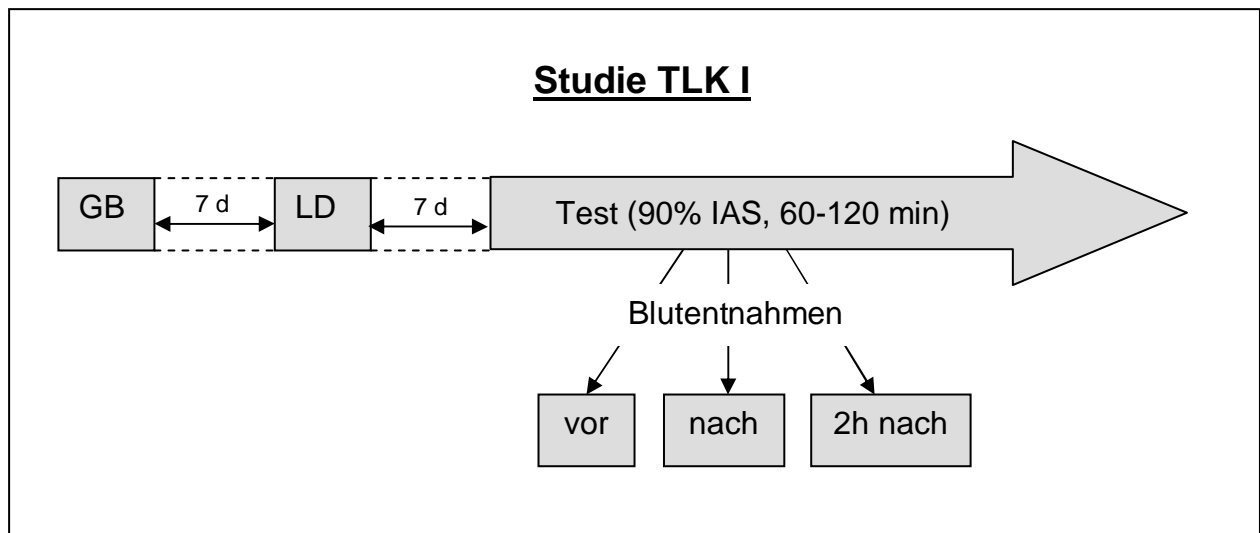
Um die Bildung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate in Abhängigkeit vom Alter, von der Belastungsintensität und eines 12wöchigen Trainings zu untersuchen wurden 2 *in vivo* Studien durchgeführt (Abbildung 5). Dabei wurde die durchflusszytometrische Bestimmung der TLK im Laufe der Studien zur Verbesserung der Sensitivität weiterentwickelt.



**Abbildung 5: Überblick über das Gesamtprojekt Thrombozyten-Leukozyten Konjugate (TLK)**

### 3.2.1.1 Studienabschnitt TLK I (Methodenetablierung)

Ziel des ersten Studienabschnittes war es, die flowzytometrische Bestimmung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate als zentrale Labormethode zu etablieren und damit erstmals den Einfluss einer submaximalen, körperlichen Belastung auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate bei gesunden Probanden zu untersuchen. Das Studiendesign ist in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6: Studiendesign TLK I (GB = Gesundheitsbeurteilung; LD = Leistungsdiagnostik, d= Tage)**

Zu Studienbeginn wurde eine Gesundheitsbeurteilung durchgeführt. Darauf folgend wurden die Probanden einer Leistungsdiagnostik auf dem Laufband zur Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) unterzogen. Nach einer Regenerationspause von 7 Tagen fand der Belastungstest statt. Dieser erfolgte jeweils vormittags, um den Einfluss einer circadianen Rhythmik auszuschließen. Ein Studientag gestaltete sich folgendermaßen: nach 30minütiger Ruhephase in liegender Position wurde die erste Blutentnahme durchgeführt. Es folgte die Belastungsintervention auf dem Laufband bei einer Intensität von 90 % IAS für mindestens 60, aber höchstens 120 min. Direkt nach der Belastung wurde die zweite Blutentnahme getätigt und nach einer zweistündigen Ruhephase im Liegen wurde die dritte Blutentnahme durchgeführt.

### 3.2.1.2 Studienabschnitt TLK II (Belastungsintensität, Lebensalter, Training)

Um den Einfluss der Belastungsintensität, des Lebensalters und eines 12wöchigen Trainings auf die Bildung von TLK zu untersuchen wurde die Studie TLK II durchgeführt (Abbildung 7). In dieser Studie wurden diese 3 Teilaspekte kombiniert. Es gab 3 Gruppen mit jeweils 25 Probanden: junge Gruppe (JU) und die alte Gruppe (AL), die sich wiederum noch in Kontrollgruppe (KO) und Trainingsgruppe (TR) aufgliederte.

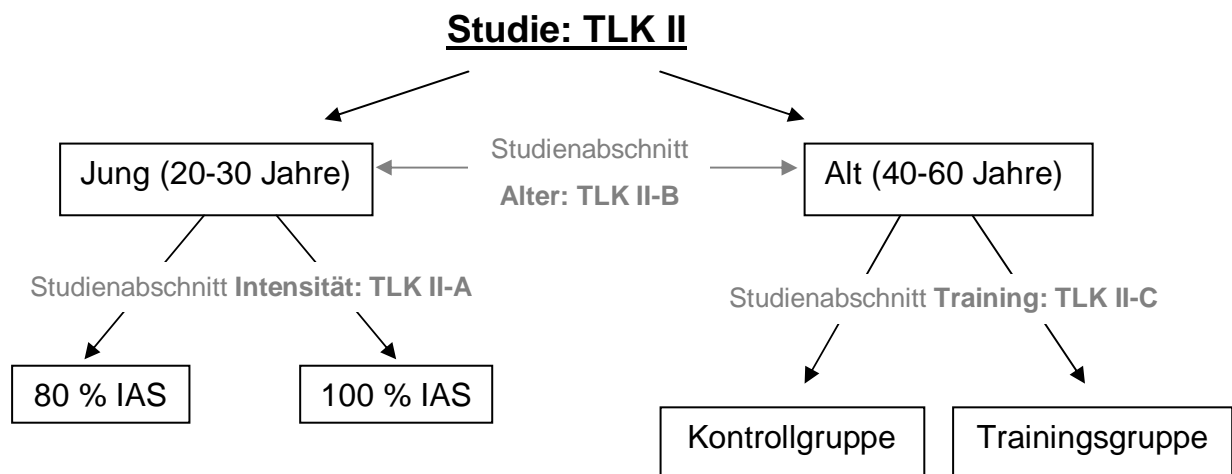


Abbildung 7: Überblick über das Studiendesign der TLK II

Um den Einfluss der Belastungsintensität auf die Bildung von TLK zu untersuchen wurden 25 junge Männer im Alter von 20-30 Jahren zwei Fahrradbelastungen mit 2 unterschiedlichen Intensitäten (80 und 100 % IAS) unterzogen. Dieser Studienabschnitt wird im folgenden TLK II-A genannt (Abbildung 8).

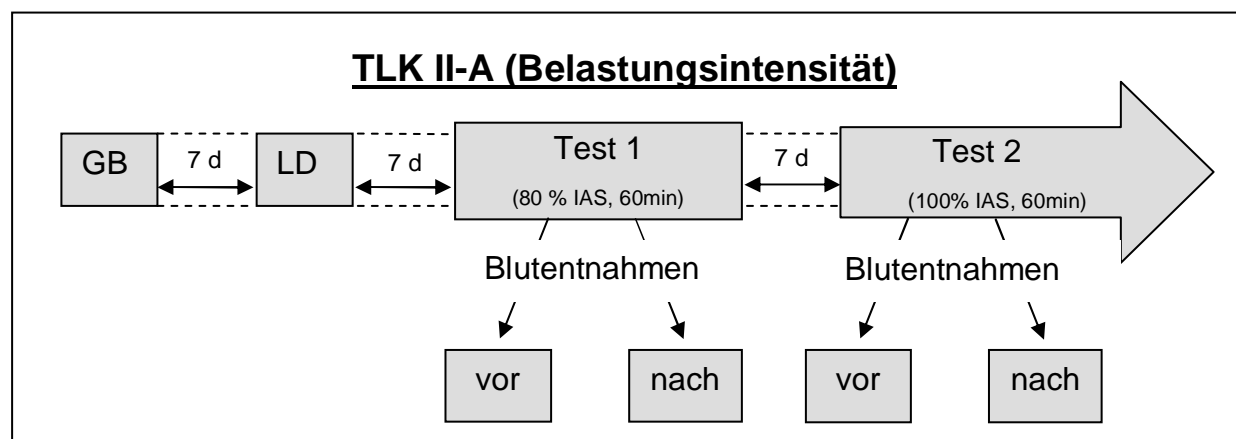
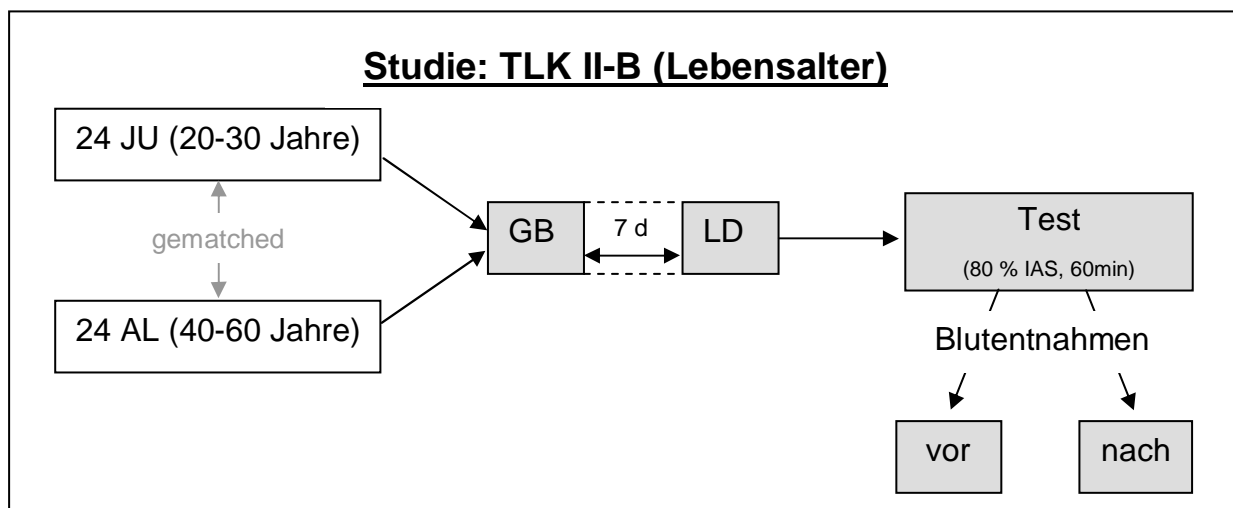


Abbildung 8: Studiendesign TLK II-A (GB = Gesundheitsbeurteilung; LD = Leistungsdiagnostik, d= Tage)

Anfangs wurde eine Gesundheitsbeurteilung durchgeführt. Es folgte eine Leistungsbeurteilung zur Bestimmung der IAS. Im Abstand von jeweils 7 Tagen wurden dann die 2 Tests (80 % IAS und 100 % IAS) durchgeführt. Am ersten Studientag erfolgte nach 30minütiger Ruhephase in liegender Position die erste Blutentnahme. Nach Beendigung der 60minütigen Belastungsintervention bei 80 % IAS wurde das zweite Mal Blut entnommen. Der zweite Studientag war vom Ablauf her gleich, bis auf die Belastungsintensität von 100 % IAS, die möglichst 60 min durchgehalten werden sollte.

Um zu untersuchen, ob eine Altersabhängigkeit bei der Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten besteht, wurde der erste Belastungstest der 25 jungen Probanden mit dem Vortest der alten Gruppe (25 ausgewählte Probanden) verglichen. Beide Gruppen absolvierten dabei einen 60minütigen Fahrradtest bei 80% IAS. Um den Hauptuntersuchungspunkt, die Altersabhängigkeit, zu fokussieren, wurden die Gruppen gematched, d.h. 24 junge Probanden wurden in Bezug auf die maximale Sauerstoffaufnahme, die Größe und das Gewicht 24 alten Probanden zugeordnet. Der Ablauf der Belastungstests und der Blutentnahmen entspricht den beschriebenen Schemata. Dieser Studienabschnitt wird als TLK II-B bezeichnet (Abbildung 9).

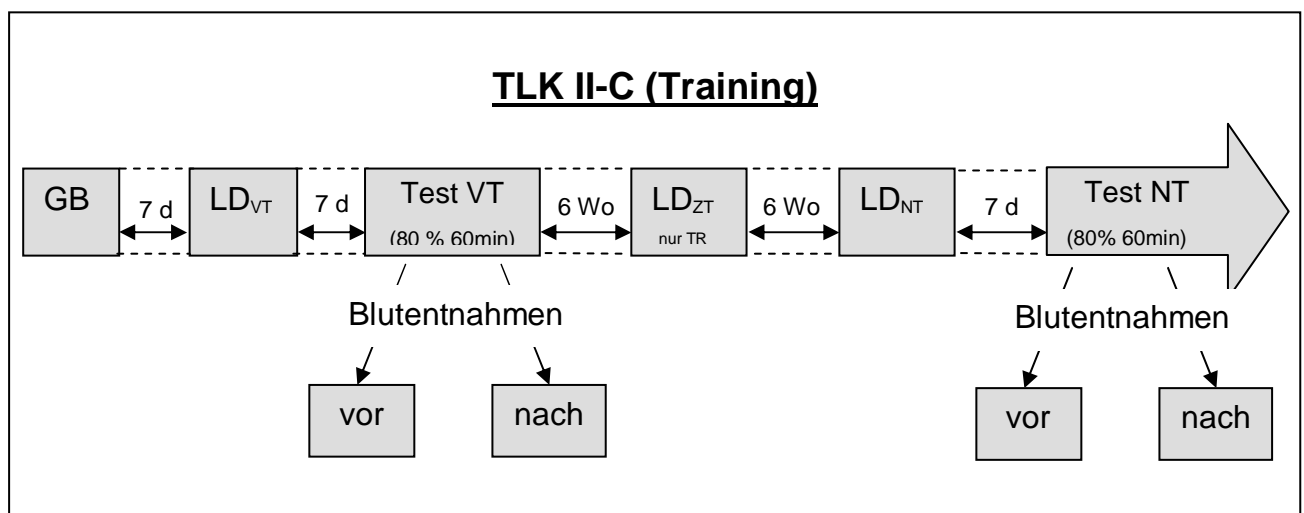


**Abbildung 9: Studiendesign TLK II-B (JU= junge Probanden, AL= alte Probanden, GB = Gesundheitsbeurteilung; LD = Leistungsdiagnostik, d= Tage)**

Der dritte Studienabschnitt, TLK II-C genannt, beinhaltete die Untersuchung des Einflusses eines 12wöchigen moderaten Trainings bei 40-60jährigen auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten. In diesen Studienabschnitt wurden 50



gesunde Männer im Alter von 40 bis 60 Jahre eingeschlossen. Anfangs erfolgte randomisiert die Zuordnung von jeweils 25 Probanden in die Trainings- bzw. Kontrollgruppe. Die beiden Gruppen durchliefen folgendes Studienprogramm. Zu Studienbeginn wurden im Abstand von 7 Tagen eine Gesundheitsbeurteilung (GB) und eine Leistungsbeurteilung ( $LD_{VT}$ ) durchgeführt. Wiederum nach 7 Tagen erfolgte der erste Belastungstest auf dem Fahrrad bei 80 % IAS 60 min. Die Blutentnahmen wurden in Ruhe nach 30minütiger Ruhephase vor der Belastung und direkt nach der Belastung durchgeführt. Dann wurde die Trainingsgruppe in ein kontrolliertes, auf den jeweiligen Leistungszustand angepasstes 12wöchiges Training integriert. Nach 6 Wochen Training erfolgte bei der Trainingsgruppe eine zweite Leistungsbeurteilung ( $LD_{ZT}$ ), um die Leistungsverbesserungen zu beurteilen und die Trainingsempfehlungen der nächsten 6 Wochen zu adaptieren. Nach 12 Wochen, in denen die Kontrollgruppe keinen Sport getrieben hat und die Trainingsgruppe ihr Sportprogramm absolviert hat, wurden die Probanden einer letzten Leistungsbeurteilung ( $LD_{NT}$ ) unterzogen, gefolgt von einem zweiten Belastungstest. Dieser wurde nach dem gleichem Muster durchgeführt, wie der erste Test. In Abbildung 10 ist das Studiendesign im Überblick dargestellt.



**Abbildung 10: Studiendesign TLK II-C (GB= Gesundheitsbeurteilung; LD= Leistungsdiagnostik, VT= Vortest, ZT= Zwischentest nach 6 Wochen Training- nur Trainingsgruppe, NT= Nachtest, d= Tage)**

Ziel des Trainingsprogramms war die Verbesserung der aeroben dynamischen Ausdauer. Eine Trainingseinheit dauerte 45 bis 60 min und wurde bei einer Herzfrequenz von 80 % der Herzfrequenz an der IAS durchgeführt. Die vorgegebene Zahl der Trainingseinheiten lag in den ersten beiden Wochen bei zwei

Trainingseinheiten. In der dritten und vierten Woche erfolgte eine Erhöhung des Trainingsumfanges um jeweils eine Einheit. Demnach trainierte jeder Teilnehmer ab der vierten Woche viermal innerhalb der vorgegebenen Herzfrequenzbereiche. Im Durchschnitt absolvierten die Teilnehmer 40 Trainingseinheiten. Dabei lagen sie in den ersten 6 Wochen bei 18 Trainingseinheiten und in den zweiten sechs Wochen bei 22 Trainingseinheiten. Es wird deutlich, dass in den ersten vier Trainingswochen der Trainingsumfang gesteigert wurde. In den folgenden Wochen blieb der Umfang konstant. Durch die Leistungsdiagnostik nach sechs Wochen Training wurde die Trainingsintensität angepasst und somit der aerobe Trainingsbereich garantiert. Im Fall einer Dienstreise oder Urlaub wurden die Teilnehmer verpflichtet selbstständig zu trainieren. Sie dokumentierten die Anzahl und Dauer der Trainingseinheiten mit Ruhe-, End- und Durchschnittsherzfrequenz. Die Trainingsintensität sollte auch bei diesen Einheiten in der vorgeschriebenen Herzfrequenz - Zone liegen.

Die Teilnehmer konnten aus einem Kursangebot wählen, welches in Tabelle 6 dargestellt ist.

**Tabelle 6: Trainingsangebote**

Zeit	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
10:00							betreutes Training im Fitness-Studio
11:00							
12:00							
13:00			betreutes Training im Fitness-Studio	betreutes Training im Fitness-Studio	betreutes Training im Fitness-Studio	betreutes Training im Fitness-Studio	
14:00							
15:00							
16:00						betreutes Training im Fitness-Studio	betreutes Training im Fitness-Studio
17:00	Walking	Walking		Walking			
18:00							
19:00			Walking				
20:00							
21:00		Spinning		Spinning			
22:00							

Auch wenn teilweise nur in Gruppen trainiert werden konnte, wurden die Teilnehmer angehalten, sich in der Wahl der Belastungsintensität nur zur individuellen Herzfrequenzbereich zu bewegen. Im Einzelnen wurde ein Ergometertraining im Fitness-Studio, ein Walking- bzw. Lauftraining (je nach Leistungsfähigkeit) und Spinning angeboten. Ziel jeder Trainingseinheit bestand darin, die Intensitätsvorgabe möglichst genau einzuhalten. Als Trainingsform wählten die Teilnehmer bevorzugt Walking, dicht gefolgt vom Spinning. Die Trainingseinheit begann mit einer kurzen 5 bis 10minütigen Erwärmung. Die niedrige Trainingsintensität ermöglichte ein

schnelles Erreichen der Zielherzfrequenz für das Training. Es folgte eine Trainingseinheit von mindestens 45 und höchstens 60 min in der vorgegebenen Herzfrequenzzone. Den Abschluss bildete eine Cooldown-Phase von 5-10 min. Folgende Daten wurden innerhalb einer Trainingseinheit registriert:

- Trainingsdauer
- Herzfrequenz zu Beginn der Trainingseinheit
- Herzfrequenz am Ende der Trainingseinheit in der Cooldown-Phase
- Durchschnittsherzfrequenz
- Zeit innerhalb der Herzfrequenz -Zone
- Zeit oberhalb der Herzfrequenz -Zone
- Zeit unterhalb der Herzfrequenz -Zone
- Subjektives Belastungsempfinden (mittels Borg- Skala)

### **3.2.2 Probanden**

#### **3.2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studien wurden gesunde, männliche Nichtraucher einbezogen. Die Teilnehmer durften keine akuten oder chronischen Erkrankungen, insbesondere mit Beteiligung des Immunsystems bzw. der Hämostase, haben. Probanden mit Infekten bis 4 Wochen vor Studienbeginn und während der Studie mussten ausgeschlossen werden. Außerdem war die Einnahme von Medikamenten (z. B. ASS < 2 Wochen vor Studienbeginn) ein Ausschlusskriterium. Größere sportliche Belastungen, d. h. extensives bzw. intensives Training über eine Stunde außerhalb der Testanordnung beim Trainingsprogramm in Studie TLK II wurden während des Studienverlaufs untersagt. Nach Erfüllung der Einschlusskriterien und Verneinung der Ausschlusskriterien erfolgte die schriftliche und mündliche Aufklärung über die Studie mit schriftlicher Einverständniserklärung der Probanden.

#### Einschlusskriterien:

- männliche Nichtraucher (seit mindestens drei Jahren)
- Alter je nach Gruppe:
  - TLK I: 20-40 Jahre
  - TLK II: JU: 20-30 Jahre, AL: 40-60 Jahre

- Körperliche Untersuchung und Laborbefunde der Voruntersuchung waren ohne klinisch relevante pathologische Befunde
- Keine aktuellen Erkrankungen und keine anamnetischen Erkrankungen mit unklaren Residualzuständen
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie liegt vor

Ausschlusskriterien:

- Akute und chronische Erkrankungen, insbesondere mit Beteiligung des Immunsystems oder sonstiger Organsysteme
- Akute Infektion oder Trauma in den vier dem Studienbeginn vorangehenden Wochen
- Rauchen
- Hinweise auf Alkoholabusus
- Zu erwartende schlechte Compliance
- Blutgerinnungsstörungen, Koagulopathien, Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung
- Einnahme von folgenden Arzneimitteln vor oder während der Studie (unter Berücksichtigung der Eliminationszeit); dabei insbesondere: Antibiotika, Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika, Katecholamine, Vasopressinderivate, Nikotinsäure, anabole Steroide, Heparin, Penicillamin, Thrombozytenaggregationshemmer, Gerinnungsfaktoren, Fibrinolytika, Antifibrinolytika, Antikoagulantien
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den dieser Studie vorausgehenden 30 Tagen
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Ein Blutverlust oder eine Blutspende von 500 ml oder mehr in den letzten drei Monaten

Das Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der FSU Jena wurde vor Beginn der Studien eingeholt. Ein ausführliches Aufklärungsgespräch eines jeden Probanden erfolgte durch den Prüfarzt, eine schriftliche Einverständniserklärung wurde eingeholt.

### 3.2.2.2 Anthropometrische Daten

#### Studie TLK I:

Die Probandengruppe setzte sich aus 15 gesunden, männlichen gut trainierten Nichtrauchern zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei  $26 \pm 6$  Jahren. Ihre durchschnittliche Höhe betrug  $182 \pm 6$  cm und die durchschnittliche Masse lag bei  $79 \pm 8$  kg (Tabelle 7). Aus Gründen des Datenschutzes bekam jeder Proband der vorliegenden Studien einen Nummerncode. Die detaillierten Werte aller anthropometrischen Daten sind im Anhang zu finden.

**Tabelle 7: Anthropometrische Daten der Studie TLK I, MW  $\pm$  Stabw**

	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Größe [cm]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Körperfett [%]</b>	<b>BMI [kg/[m]<sup>2</sup>]</b>	<b>Herzvol<sub>abs.</sub> [ml]</b>
<b>TLK I</b>	$26 \pm 6$	$182 \pm 6$	$79 \pm 8$	$13,0 \pm 4,1$	$23,8 \pm 1,7$	$869 \pm 99$

#### Studie TLK II-A:

Die Probandengruppe der TLK II-A setzte sich aus 25 gesunden, männlichen, untrainierten Nichtrauchern zusammen, die im Durchschnitt  $25 \pm 3$  Jahre alt waren,  $180 \pm 7$  cm groß und  $77 \pm 13$  kg schwer waren (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Anthropometrische Daten der TLK II-A, junge Gruppe (JU)**

	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Größe [cm]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Körperfett [%]</b>	<b>BMI [kg/[m]<sup>2</sup>]</b>	<b>Herzvol<sub>abs.</sub> [ml]</b>
<b>JU</b>	$25 \pm 3$	$180 \pm 7$	$77 \pm 13$	$15,0 \pm 3,6$	$23,8 \pm 3,9$	$801 \pm 107$

#### Studie TLK II-B:

Die Probandengruppe der TLK II-B setzte sich aus 23 jungen und 23 alten Probanden zusammen. Die Gruppen wurden hinsichtlich der maximalen Sauerstoffaufnahme, der Größe und des Gewichtes gematched. Die Werte im Einzelnen lassen sich aus Tabelle 9 entnehmen.

**Tabelle 9: Anthropometrische Daten der TLK II-B, junge Gruppe (JU) und alte Gruppe (AL), \*  $p \leq 0,05$  signifikanter Unterschied AL zu JU**

	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Größe [cm]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Körperfett [%]</b>	<b>BMI [kg/[m]<sup>2</sup>]</b>	<b>Herzvol<sub>abs.</sub> [ml]</b>
<b>JU</b>	$25 \pm 3$	$180 \pm 7$	$77 \pm 14$	$15,1 \pm 3,7$	$23,9 \pm 3,9$	$797 \pm 107$
<b>AL</b>	$48 \pm 6^*$	$178 \pm 8$	$80 \pm 7$	$17,1 \pm 2,6^*$	$25,3 \pm 2,2$	$843 \pm 125$

*Studie TLK II-C:*

Die Probandengruppe der TLK II-C setzte sich aus 50 gesunden, männlichen, untrainierten Nichtraucher zusammen, die randomisiert in 2 Gruppen (Trainings- und Kontrollgruppe) zu je 25 Probanden unterteilt worden sind. Die anthropometrischen Daten dieser Gruppen sind in Tabelle 10 dargestellt. Es bestanden keine statistischen Unterschiede zwischen TR und KO hinsichtlich der anthropometrischen Daten.

**Tabelle 10: Anthropometrische Daten der TLK II-C, Trainingsgruppe (TR) und Kontrollgruppe (KO)**

	<i><b>Alter [Jahre]</b></i>	<i><b>Größe [cm]</b></i>	<i><b>Gewicht [kg]</b></i>	<i><b>Körperfett [%]</b></i>	<i><b>BMI [kg/[m]<sup>2</sup>]</b></i>	<i><b>Herzvol<sub>abs</sub> [ml]</b></i>
<b>TR</b>	49 ± 6	180 ± 7	85 ± 9	19,1 ± 3,0	26,4 ± 2,4	875 ± 122
<b>KO</b>	49 ± 7	179 ± 8	84 ± 10	18,5 ± 3,3	26,5 ± 3,6	855 ± 110

### 3.2.2.3 Gesundheits- und Leistungsbeurteilung

Zu Beginn der Studien wurde jeweils eine Eingangsuntersuchung der Probanden durchgeführt. Diese Gesundheitsbeurteilung beinhaltete eine Anamnese, eine klinische körperliche Untersuchung mit EKG, Echokardiographie zur Ermittlung des Herzvolumens und Abnahme des Routinelaborstatus durch einen Arzt.

Im hauseigenen Labor wurden das große Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Glutaryl- Oxalacetat- Transferase (GOT), Glutaryl- Phenylalanin- Transferase (GPT), Gamma- Glutaryl- Transferase (GGT), Creatinkinase (CK), Kreatinin, Harnstoff, Gesamtcholesterin, Harnsäure, Nüchternblutzucker, C- reaktives Protein (CRP) und der Urinstatus untersucht. Die Körperfettmessung erfolgte mittels der Methode nach Parizkova, der Kalipermetrie (Herm 2003). Dabei misst man die Dicke der Hautfalte über 10 vorgeschriebenen Körperstellen. Größe und Gewicht wurden mit herkömmlichen Mitteln ermittelt, d.h. mit Waage und Bandmaß.

Lagen alle Werte der Gesundheitsbeurteilung im Normbereich wurden die Probanden einer Leistungsdiagnostik unterzogen. Dies beinhaltet einen stufenförmig ansteigenden Belastungstest bis zur subjektiven Erschöpfung (Steinacker et al. 2002) und dient der Bestimmung der maximalen und submaximalen Leistungsfähigkeit. Die Beurteilung der submaximalen Leistungsfähigkeit auf dem Laufband (TLK I) bzw. auf dem Fahrradergometer (TLK II) erfolgte mit Hilfe der

individuellen anaeroben Schwelle (IAS) nach Stegmann et al. (1981). Die Belastungsuntersuchungen fanden im Labor unter standardisierten Bedingungen (Temperatur und Luftdruck) statt. Folgende Parameter wurden u. a. bei diesem Test gemessen: maximale Leistung, maximale Herzfrequenz, maximale Laktatkonzentration im Blut und maximale Sauerstoffaufnahme/ Kohlendioxidabgabe. Der Test begann mit einer Geschwindigkeit (m/s) bzw. Leistung (P) von 2 m/s bzw. 50 W und wurde alle 3 Minuten um 0,5 m/s bzw. 25 W gesteigert. Während der Ergometrie wurde ein Belastungs- EKG geschrieben, woraus die Herzfrequenz abgeleitet wurde und zusätzlich wurde die Sauerstoffaufnahme bzw. die Kohlendioxidabgabe spirometrisch mit dem Gerät Jaeger Oxycon (Hoechst, Deutschland) gemessen. Außerdem wurde in Ruhe, am Ende jeder Stufe, unmittelbar im Anschluss und 1, 3, 5, 10 Minuten nach Beendigung des Testes die Laktatkonzentration im Kapillarblut bestimmt. Dazu wurde aus dem mit Finalgon (Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Deutschland) hyperämisierten Ohrläppchen jeweils 20 µl Blut mit einer Kapillare (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) entnommen. Beendet wurde der Test, wenn der Proband seine subjektive Erschöpfungsgrenze erreicht hatte. Der Ablauf des Stufentests wurde in einem Protokoll dokumentiert. Anhand der ermittelten Daten wurde eine Laktat-Leistungskurve erstellt und die Leistung in m/s bzw. W an der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) nach Stegmann et al. (1981) bestimmt. Aus den gewonnenen Daten der Ergometrie ließen sich wichtige Schlussfolgerungen über die Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit der untersuchten Probanden ziehen. Die wichtigsten Parameter zur Beurteilung dieser Kriterien sind die maximale Leistung (nach Kindermann 1987: 3 W/ kg Körpergewicht bei 20- 30 jährigen, untrainierten Männern) und die maximale Sauerstoffaufnahme (nach Kindermann 1987:  $\approx 40 \text{ ml/ (min*kg)}$  bei 20- 30 jährigen, untrainierten Männern).

### **3.3 Labormethoden**

#### **3.3.1 Probengewinnung- und verarbeitung**

Die Blutproben wurden jeweils aus einer Vene der Ellenbeuge bei leichter Stauung von  $40 \text{ mm/Hg} \leq 30 \text{ Sekunden}$  mit einer 20 G Kanüle (Sarstedt) entnommen. Die Stauung wurde mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gemessen. Hierdurch wurde eine artifizielle Voraktivierung der Blutgerinnung vermieden. Die Abnahme erfolgte zur

Antikoagulation in Citrat-Monovetten (Sarstedt, Nürnberg, Deutschland). Das Mischungsverhältnis von 1 Volumenteil Natriumcitrat- Lösung (3,8%, 0,11 mol/l) zu 9 Volumenteilen Venenblut wurde genau eingehalten, da eine Unterfüllung der Monovetten eine präzise Analytik beeinträchtigt.

Die Reihenfolge der Monovetten wurde ebenfalls standardisiert. Zuerst wurde eine Serummonovette entnommen. Es folgte eine 10 ml Zitratmonovette für die Elisatests. Dann wurde die 2,9 ml Zitratmonovette für die Messung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate am Durchflußzytometer gefüllt. Die schnellstmögliche Weiterverarbeitung dieser Probe sollte gewährleistet sein, um Artefakte auszuschließen (Abrams & Shattil 1991, Shattil et al. 1987, Storey & Heptinstall 1999).

### **3.3.2 Thrombozytenzahl- und Leukozytenzahlbestimmung**

Mit Hilfe des Blutbildautomaten Coulter AcT- diff (Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) wurde die Thrombozyten- und Leukozytenzahl über eine Impedanzmessung bestimmt. Bei dieser Methode erfolgt die Zählung der Impulse in einem Fenster von 2-20 fl. Es wird gestreutes Licht in mehreren Winkeln gemessen und dann werden diese Impulse registriert. Das Gerät arbeitet mit einer Hinterkapillarspülung, um auch in kleinen Bereichen, z.B. die Thrombozytenzählung exakt durchzuführen. Zur Messung ist ein Probenvolumen von 12 µl Blut nötig. Es erfolgt eine Dreifachmessung aller Zählergebnisse. Abschließend wurden die Rohdaten volumenkorrigiert (Dill & Costill 1974). Die Richtigkeit der Messungen wurde täglich mit Hilfe von Kontrollen überprüft.

### **3.3.3 Katecholaminbestimmung (ELISA)**

Die Bestimmung der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin im Plasma erfolgte mit Hilfe der ELISA- (enzyme linked immunabsorbent assay) Methode. Die verwendeten Test-Kits der Firma IBL (Hamburg, Deutschland) funktionieren nach dem Sandwich-Prinzip zur *in vitro* Bestimmung der Katecholamine im humanen Plasma. Dazu werden die jeweiligen Standardlösungen und Proben in Mikrotiterplattenvertiefungen (Wells) gegeben, die mit monoklonalen Ziege-anti-Kaninchen Antikörpern beschichtet sind. Während der ersten Inkubation bindet sich das in der Probe vorhandene Antigen (Adrenalin, Noradrenalin) an die jeweiligen Antikörper, die an der Oberfläche



der Mikrotitrationsplatte fixiert sind. Nach dem Auswaschen werden in einer 2. Reaktion Peroxidase- konjugierte Antikörper an die freien Katecholamin-Determinanten gebunden. Die überschüssigen Enzym- konjugierten Antikörper werden ausgewaschen. Anschließend wird die gebundene Enzymaktivität bestimmt. Die enzymatische Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen wird durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure unterbrochen. Die der Konzentration der einzelnen Substrate proportionale Farbintensität wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen. Die Bezugskurve wird mit Hilfe von Standards aus dem Testkit mit einer Konzentration von 0 bis 150 ng/ml (Adrenalin) bzw. 0 bis 500 ng/ml (Noradrenalin) erstellt. Die Normwerte für die Katecholaminkonzentrationen im Plasma liegen bei  $\leq 125$  pg/ml (Adrenalin) bzw.  $\leq 600$  pg/ml (Noradrenalin).

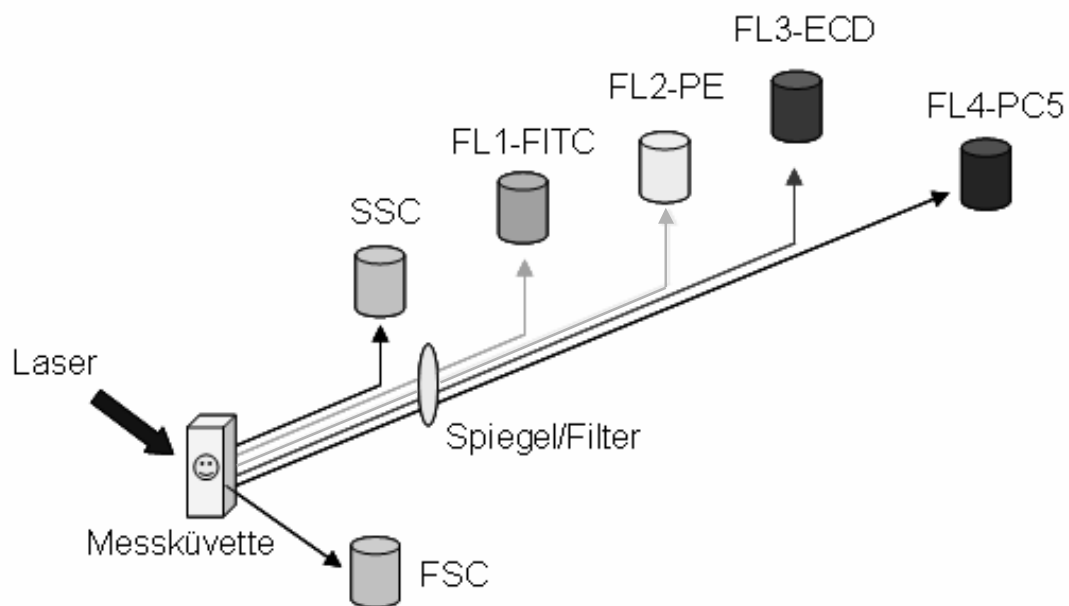
### 3.3.4 Durchflusszytometrie

Im Laufe der letzten Jahre hat sich die Durchflusszytometrie als sinnvolle Methode zur Untersuchung von Membranrezeptoren auf Thrombozyten durchgesetzt (Schmitz et al. 1998, Michelson et al. 1999 und 2000, Abrams & Shattil 1991). Diese Methode kann sowohl die Thrombozytenfunktion, aber auch die Interaktion mit anderen Zellen, wie den Leukozyten messen. Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen Thrombozytenfunktionstests ist die Verwendung von Vollblut, was nahezu dem in vivo Zustand entspricht (Michelson 1996, Shattil et al. 1987).

#### *Prinzip der Methode:*

Die Durchflusszytometrie ist die kontinuierliche Messung von Fluoreszenz- und Streulichteigenschaften bei Zellen, die durch eine Messeinrichtung strömen. Das Messprinzip (Abbildung 11) beruht auf der Methode der hydrodynamischen Fokussierung, d.h. die mit einem spezifischen Fluoreszenzfarbstoff angefärbten Partikel werden kontinuierlich hintereinander an einer Lichtquelle vorbeigeführt. Es wird die Verwendung von monoklonalen Antikörpern empfohlen, um die nichtspezifische Anbindung zu minimieren (Abrams & Shattil, 1991). Aufgrund der Fluoreszenzanregung des Farbstoffs emittiert jede Zelle ein Lichtsignal proportional zur stöchiometrisch gebundenen Fluorochrommenge, welches in einem Photomultiplier verstärkt und in ein elektrisches Signal umgewandelt wird. Passiert ein Partikel die Messpore, so steigt das Fluoreszenzlicht bis auf ein Maximum an und

fällt anschließend auf das Gleichgewichtsniveau zurück, wobei das zugehörige Signal eine konstante Dauer hat. Weiterhin wird das auf die einzelnen Zellen fokussierte Licht in ein Vorwärtstreulicht und in ein Seitwärtstreulicht aufgetrennt. Das Vorwärtstreulicht ist abhängig von der Zellgröße und das Seitwärtstreulicht gibt Auskunft über morphologische Eigenschaften, wie die Granularität oder die Membraneigenschaften. Die Durchflussrate (Partikel/Zeit) wird über die eingehenden Signale berechnet und digital angezeigt. Die so gewonnenen Daten werden in Form von Histogrammen visualisiert und abgespeichert.



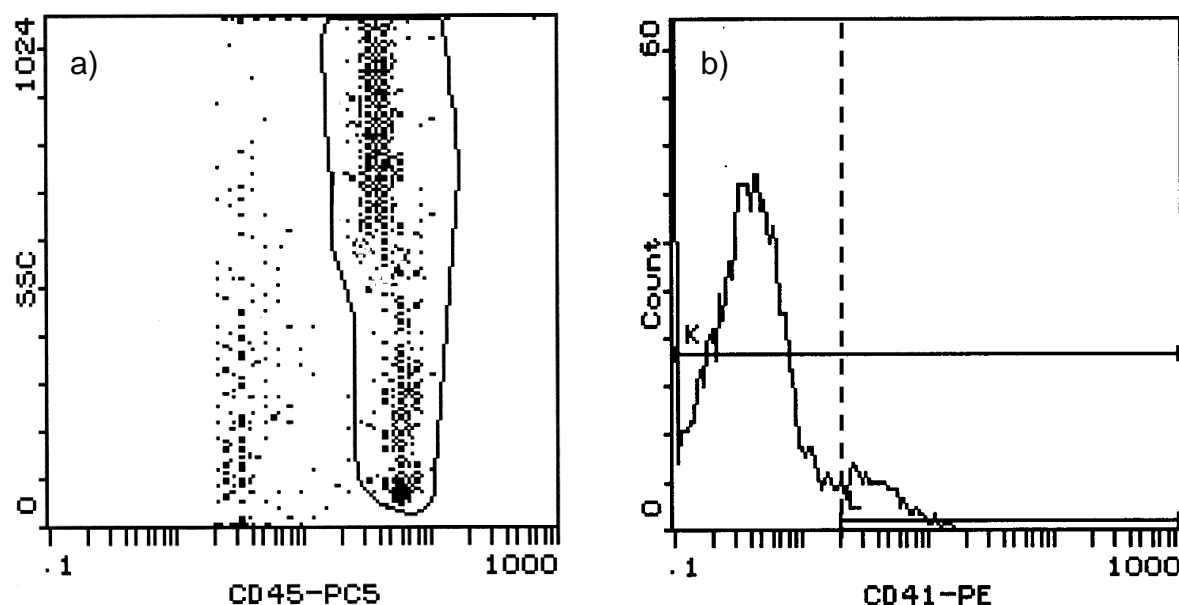
**Abbildung 11: Schematische Darstellung der Durchflusszytometrie, FSC: Vorwärtstreulicht, SSC: Seitwärtstreulicht, FL 1-5: Fluoreszenzkanäle für die entsprechenden Absorptionsspektren der Farbstoffe**

Michelson et al. (2001) beschreiben die Messung der Thrombozytenaktivität über die Bestimmung des Glykoproteins P-Selektin, welches nur auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten vorkommt, als den „goldenen Standard“. Diese Analyse kann das Ausmaß der gesamten Thrombozytenaktivierung aber unterschätzen, da ein erheblicher Teil der aktivierten Thrombozyten an Endothelzellen oder zirkulierende Leukozyten adhärert. Außerdem tritt bei der Bestimmung der Thrombozytenaktivität mittels des Oberflächenmarkers noch ein anderes methodisches Problem auf. Berger et al. (1998) und Michelson et al. (1996) konnten zeigen, dass Thrombozyten ihr P-Selektin nach einiger Zeit auf der Oberfläche verlieren. Deshalb ist die Messung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate eine

sehr gute Erweiterung der Thrombozytendiagnostik. Michelson et al. (2001) machten darauf aufmerksam, dass die Bestimmung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate als Nachweis der Thromboaktivität sensitiver ist, als die Messung des P-Selektins auf der Thrombozytenoberfläche einzeln. In der vorliegenden Arbeit wurde die Bestimmung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate im Laufe der Zeit weiterentwickelt. Die methodische Weiterentwicklung ist Inhalt einer weiteren rein methodischen Doktorarbeit und soll deshalb an dieser Stelle nur kurz beschrieben werden. Anfangs erfolgte die Bestimmung der gesamten Thrombozyten-Leukozyten Konjugate (TLK I), welche dann durch Zugabe eines weiteren Antikörpers (CD 14) noch in die Leukozytensubpopulationen differenziert wurde (TLK II). Auf die Fixierung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate z.B. mit Paraformaldehyd wurde verzichtet, weil es nachgewiesenerweise zu einer Thrombozytenaktivierung kommt (Cahill et al. 1993, Schmidt et al. 2003).

#### *Gatingstrategie TLK I:*

In der Studie TLK I wurde die Detektion der Leukozytenpopulation über die Darstellung der Seitwärtsstreulichteigenschaften (Größeneigenschaften) gegen die Anbindung an den Leukozyten-spezifischen Antikörper CD45 (Abbildung 12a) erreicht. CD45 ist ein einkettiges Membranprotein, das auf allen Leukozyten lokalisiert ist und dort die Membranstrukturen LCA und T200 erkennt. Um die sich abgrenzende Population wurde für die weitere Detektion der TLK ein amorphes Gate gelegt. Um dann die Thrombozyten-Leukozyten Konjugate zu detektieren, wurde der Antikörper CD41 eingesetzt, welcher charakteristisch für Thrombozyten ist. CD41-Antigen (GP IIb, IIb Integrin) ist ein transmembranes Glykoprotein mit 2 Ketten: GPIIb $\alpha$  und GPIIb $\beta$ , welche über eine Disulfidbrücke verbunden sind. CD41 ist nicht-kovalent mit CD61 (GPIIIa,  $\beta$ 3 Integrin) assoziiert und bildet dabei den GP IIb/IIIa Komplex, den so genannten Fibrinogenrezeptor. Diese Kombination des spezifischen Leukozyten-Antigens CD45 mit dem Thrombozyten-Antigen CD41 ermöglichte die Messung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate (Abbildung 12b).



**Abbildung 12: Gatingstrategien zum Nachweis von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate, a) Detektion der Leukozytenpopulation, b) Darstellung der CD41PE-Expression auf Leukozyten**

Es wurde dabei nach folgendem Pipettierschema vorgegangen: zuerst wurden 12  $\mu$ l CD41-PE bzw. IgG1-PE (Isotyp) und 6  $\mu$ l CD45-PC5 in ein Tube vorgelegt. Dann wurde 50  $\mu$ l des mit PBS + 1% BSA- Puffer 1:4 verdünnten Vollblutes zu den vorgelegten Antikörpern gegeben und 10 min im Wasserbad bei 37 °C inkubiert. Das Abstoppen der Reaktion erfolgte nach dieser Zeit mit 1 ml 4°C kalten PBS + 1% BSA- Puffer. Nachdem 10 min im Eisbad wurde die Probe gemessen (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Pipettierschema für die Durchflusszytometrie**

Isotyp-Kontrolle	unstimulierte Probe
12 $\mu$ l IgG1-PE	12 $\mu$ l CD41-PE
6 $\mu$ l CD45-PC5	6 $\mu$ l CD45-PC5
+ 50 $\mu$ l Vollblut (1:4 verdünnt)	
10 min bei 37°C inkubieren	
mit 1ml PBS/BSA (4°C) abstoppen	
nach 10 min messen	

*Gatingstrategie TLK II:*

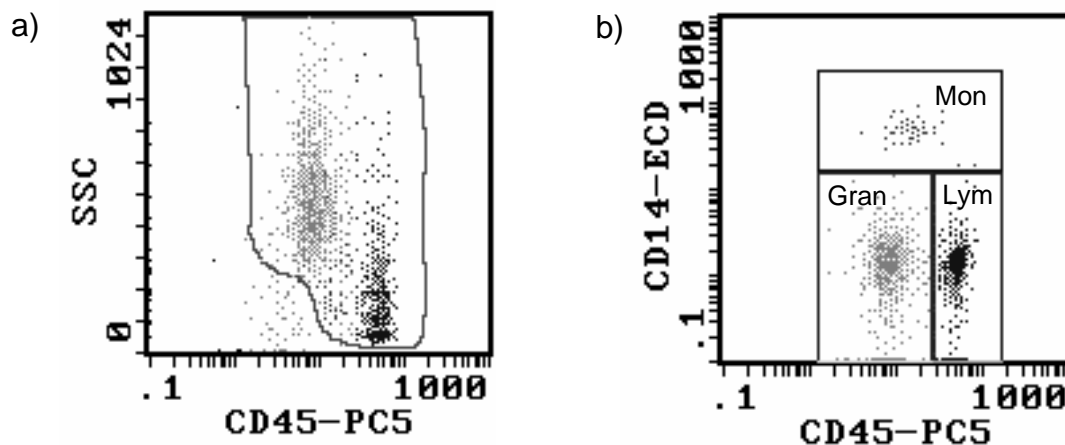
In der TLK II wurde das Protokoll zur flowzytometrischen Bestimmung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate weiterentwickelt. Durch Zugabe eines weiteren Antikörpers - des CD14-ECD - konnten nun die Leukozytensubpopulationen unterschieden werden. Der Antikörper CD14 erkennt die Membranstruktur GP 55, welche stark auf Monozyten lokalisiert ist. Weiterhin wurde noch ein Stimulationsversuch mit dem Thrombozytenagonisten TRAP-6 hinzugefügt, um die Reaktivität der TLK zu überprüfen. Jeder Messansatz bestand in dieser Studie aus 3 Proben (Isotyp-Kontrolle, unstimulierte Probe und TRAP-6 stimulierte Probe), die aufeinander folgend bestimmt wurden. Es wurde folgendermaßen pipettiert: zuerst wurden je nach Ansatz 12 µl CD41-PE (unstimuliert und TRAP-6 stimuliert) bzw. IgG1-PE (Isotyp), 6 µl CD14-ECD und 6 µl CD45-PC5 in ein Tube vorgelegt. Für den Stimulationsversuch wurde zusätzlich 6 µl 25 µM TRAP-6 zugefügt. Zu den vorgelegten Antikörpern wurde jeweils 50 µl des mit PBS + 1% BSA- Puffer (37°C) 1:4 verdünnten Vollblutes zugegeben und 10 min im Wasserbad bei 37 °C inkubiert. Das Abstoppen der Reaktion erfolgte nach dieser Zeit mit 1 ml 4°C kalten PBS + 1% BSA- Puffer. Die Proben wurden im Gegensatz zu der ersten Studie sofort gemessen.

**Tabelle 12: Pipettierschema für die Durchflusszytometrie**

<b>Isotyp-Kontrolle</b>	<b>unstimulierte Probe</b>	<b>TRAP-6 stimulierte Probe</b>
12µl IgG1-PE	12µl CD41-PE	12µl CD41-PE
6µl CD14-ECD	6µl CD14-ECD	6µl CD14-ECD
6µl CD45-PC5	6µl CD45-PC5	6µl CD45-PC5
		10µl TRAP (25µM)
+ 50µl Vollblut (1:4 verdünnt)		
10 min bei 37°C inkubieren		
mit 1ml PBS/BSA (4°C) abstoppen		
sofort messen		

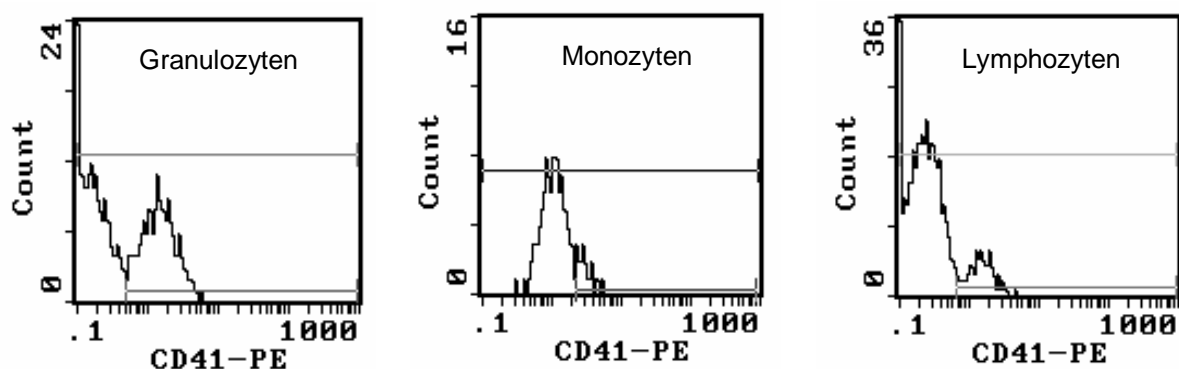
Die Detektion der Leukozytenpopulation erfolgte über die Darstellung der Seitwärtsstreulichteigenschaften gegen die Anbindung an den Leukozyten-spezifischen Antikörper CD45 (Abbildung 13a). Die Differenzierung der

Leukozytensubpopulationen wurde über die Kombination der Antikörper CD45 gegen CD14 bewirkt (Abbildung 13b). Das CD14 Antigen ist auf Monozyten und Makrophagen stark und auf B-Lymphozyten schwach exprimiert und es fehlt auf T-Lymphozyten, NK-Zellen, Erythrozyten und Thrombozyten. Es trennen sich bei der Antikörperkombination CD45 / CD14 drei klare Populationen ab - die Monozyten, die Granulozyten und die Lymphozyten.



**Abbildung 13: Gatingstrategie zum Nachweis von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten:**  
a) Detektion der Gesamtleukozyten, b) Differenzierung in Leukozytensubpopulationen, Mon= Monozyten, Gran= Granulozyten, Lym= Lymphozyten

Um die Thrombozyten-Leukozyten Konjugate zu detektieren, wurde der Antikörper CD41 gegen den GP IIb Rezeptor auf Thrombozyten eingesetzt. Durch diese Kombination der Antikörper wurden jeweils diejenigen Leukozytensubpopulationen identifiziert, auf deren Oberfläche Thrombozyten lokalisiert waren (Abbildung 14).



**Abbildung 14: Darstellung der CD41PE-Expression auf Granulozyten (links), Monozyten (Mitte) und Lymphozyten (rechts)**

Die Auswertung der Messungen erfolgte durch die Software- gestützte (Analysis II, Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) Berechnung der Vorwärtsstreulicht-Eigenschaften (Größe), der Seitwärtsstreulicht-Eigenschaften (Granularität) und der mittleren Fluoreszenzintensität (MFI). Die MFI, als Ausdruck für die Rezeptorendichte auf der Zelloberfläche ermöglicht eine qualitativ hochwertige Interpretation des Aktivierungszustandes der Thrombozyten, die an der Konjugatbildung beteiligt sind. Zusätzlich zur Auswertung der MFI wurden die % CD41 positiven Leukozytensubpopulationen berechnet. Dazu wurde in einer Negativ-Kontrolle (Isotyp-PE) die Eigenfluoreszenz und die unspezifische Anbindung von CD41- Antikörpern an Thrombozyten bestimmt. Als Isotyp-Kontrolle diente der Klon anti-IgG1 PE. Dieser Antikörper hat dasselbe Konjugationsverhältnis von Fluoreszenzmolekülen pro Molekül Antikörper, wie der spezifische Antikörper. Mit Hilfe der Isotyp – Kontrolle wird ein Cut – Off Wert definiert, der 1 % positive Zellen abgrenzt. Der Anteil an Zellen die bei der Bestimmung eine höhere Fluoreszenz als der Cut – Off Wert aufweisen bezeichnet man als % positive Zellen. Die Negativ-Kontrolle ermöglicht die Detektion unspezifischer Epitope. Dieser ermittelte Leerwert (0-Wert) wird bei der Auswertung von den gemessenen Zellen subtrahiert und minimiert somit das Risiko der Erfassung falsch positiver Ereignisse. Abschließend wurden die absoluten TLK berechnet, um die in vivo Situation besser darzustellen. Dazu wurde der prozentuale Anteil % CD41 positiver Leukozyten von der tatsächlichen Leukozytenkonzentration bestimmt.

### **3.3.5 Laktatmessung**

Zur Feststellung der submaximalen Leistungsfähigkeit diente die Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) nach Stegmann et al. (1981) mit Hilfe der Laktat- Leistungskurve, wie man sie bei der Durchführung eines standardisierten Stufentests erhält. Das Laktat wurde dazu mit Hilfe einer GOD- Amperometrie im Ebio basic (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) gemessen. Dabei reagiert das in der Probe enthaltene Laktat mit dem Enzym Laktatoxidase zu Pyruvat und Wasserstoffperoxid. Das Wasserstoffperoxid oxidiert im zweiten Schritt an einer Platinelektrode bei 600 mV. Das zugehörige Messsignal wird in ein Spannungssignal umgewandelt und ist proportional der Laktatkonzentration in der gemessenen Probe.

### 3.4 Volumenkorrektur

Körperliche Belastung führt zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldrucks. Dies geht mit einer Erhöhung des hydrostatischen Perfusionsdrucks in der Kapillare einher. Infolge dessen kommt es zu einem Austritt von Wasser und niedermolekularen Plasmabestandteilen aus dem Gefäß in das Interstitium. Für höhermolekulare Plasmabestandteile stellt das Kapillarendothel eine Barriere dar, so dass es zu einer Konzentrationserhöhung höhermolekularer Bestandteile im Plasma kommt. Diese Konzentrationszunahme wird durch weitere Wasserverluste (z. B. Schweiß) noch verstärkt. Bei den in den vorliegenden Studien durchgeführten Belastungen ist von einer vernachlässigbaren Veränderung des Erythrozytenvolumens auszugehen. Die Korrektur betrifft Parametern mit einem molarem Gewicht über 30 000 Dalton, betrifft in dieser Arbeit also die Thrombozyten- und die Leukozytenkonzentration. In Anlehnung an Dill und Costill (1974) wurde deshalb mit Hilfe des Hämatokrits folgende Plasmavolumenkorrektur vorgenommen:

$$x = \frac{\left( 100 + \frac{100 * ((1 - H_B) - (1 - H_A))}{1 - H_A} \right)}{100}$$

**Formel 1: Plasmavolumenkorrektur nach Dill und Costill;  $H_A$ - Hämatokrit vor der Belastung,  $H_B$ - Hämatokrit nach der Belastung**

### 3.5 Statistik

Im Rahmen der statistischen Auswertung der TLK I – Daten wurde nach Betrachtung der Rohdaten und Überprüfung auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewendet, da keine Normalverteilung vorlag. Die Aufbereitung der TLK II - Daten begann ebenfalls mit der Betrachtung der Rohdaten. Es wurden diejenigen Probandendaten entfernt, die nicht alle vorgegebenen Studienkriterien erfüllten. Bei der TLK II-A betraf dies die Probanden 21 und 25 - beide absolvierten aus persönlichen Gründen den 100%-Test nicht. Drei ähnliche Fälle gab es im Studienabschnitt TLK II-C bei der Kontrollgruppe. Die Probanden 46, 55 und 58 konnten aus gesundheitlichen Gründen, die nicht mit der Studie in Zusammenhang gebracht werden konnten, den Nachtest nicht durchführen. Bei der Trainingsgruppe innerhalb der TLK II-C mussten folgende



Probandendaten wegen Verschlechterung der Leistungsfähigkeit trotz des Trainings unberücksichtigt bleiben: 30, 59 und 62. Für jeden einzelnen Parameter wurden zusätzlich Ausreißer außerhalb der 3fachen Standardabweichung eliminiert. Im Studienabschnitt TLK II-B wurden aus der Gruppe JU alle 25 Probanden betrachtet, die den 80%-Test absolviert hatten. Der Proband 9 wurde nicht in die Datenauswertung einbezogen, weil er außerhalb der 3fachen Standardabweichung lag. Den übrigen 24 jungen Probanden wurden 24 alte Probanden (Daten vom Vortest) bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme, der Größe und des Gewichtes zugeordnet. Die Details sind im Anhang zusammengestellt.

Alle Daten wurden nach der Rohdatenbereinigung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet und da eine Normalverteilung vorlag, wurde eine ANOVA verwendet. Als zusätzlicher Absicherungstest wurde aufgrund der vorliegenden Normalverteilung der T-Test verwendet. Je nach Fragestellung und damit zu untersuchende Gruppe bzw. Intervention wurde verbunden bzw. unverbunden getestet. Als Signifikanzniveau wurde  $p \leq 0,05$  definiert. Zur Kennzeichnung der signifikanten Unterschiede wurden folgende grafische Symbole ausgewählt:

Belastung:    \*         $p \leq 0,05$ ;        \*\*         $p \leq 0,01$ ;        \*\*\*         $p \leq 0,001$

Intensität:    #         $p \leq 0,05$ ;        ##         $p \leq 0,01$ ;        ###         $p \leq 0,001$

Alter:        §         $p \leq 0,05$ ;        §§         $p \leq 0,01$ ;        §§§         $p \leq 0,001$

Training:    ‡         $p \leq 0,05$ ;        ‡‡         $p \leq 0,01$ ;        ‡‡‡         $p \leq 0,001$

VT-NT:        +         $p \leq 0,05$ ;        ++         $p \leq 0,01$ ;        +++         $p \leq 0,001$

(VT-NT innerhalb der Trainingsgruppe; nicht im Vergleich zur Kontrollgruppe)

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Computer- Software STATISTICA 7.0 (Statsoft, Tulsa, USA). Die Darstellung der deskriptiven Statistik in den Tabellen und in den Abbildungen erfolgt als Mittelwerte (MW)  $\pm$  Standardabweichung (Stabw.).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienabschnitt TLK I (Methodenetablierung)

#### 4.1.1 Leistungsparameter

Die Leistungsbeurteilung im Rahmen der TLK I ergab für die Probandengruppe im Mittel eine maximale Leistung von 4,4 m/s, ein maximales Laktat von 9,0 mmol/l, eine maximale Sauerstoffaufnahme von 4388 ml/min und eine IAS von 3,4 m/s. Daraus ergab sich eine zu erbringende Leistung bei 90 % IAS von 3,0 m/s. Diese sollte mindestens 60 min und höchstens 120 min gelaufen werden. Im Mittel wurde die Belastung 79 min durchgehalten. Die detaillierten Daten können der Tabelle 13 entnommen werden.

**Tabelle 13: Leistungsparameter und Daten des Belastungstestes der TLK I, \*\*\*  $p \leq 0,001$  vor zu nach; MW  $\pm$  Stabw.**

VO <sub>2</sub> max [ml/min]	VO <sub>2</sub> rel [ml/min/kg]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	P <sub>max</sub> [m/s]	P <sub>IAS</sub> [m/s]	Laufzeit [min]	Laktat vor [mmol/l]	Laktat nach [mmol/l]
4388 $\pm$ 528	56,0 $\pm$ 5,9	9,0 $\pm$ 1,6	4,4 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,4	78,9 $\pm$ 20,7	1,4 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 1,9***

#### 4.1.2 Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration

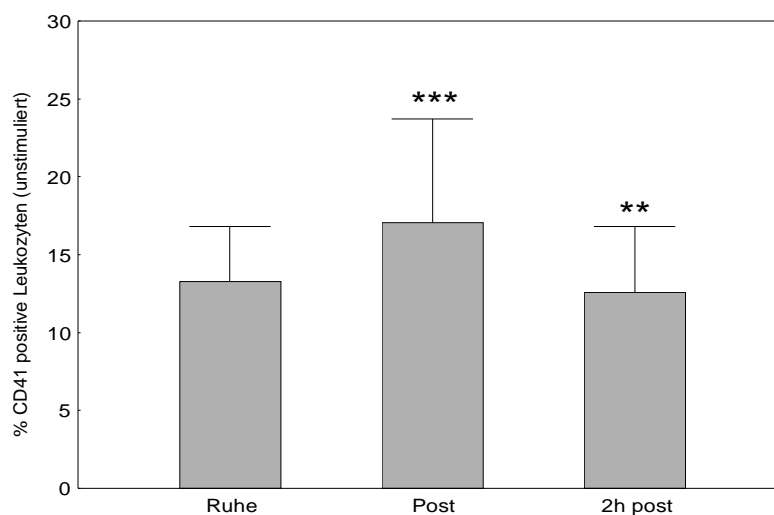
Die Thrombozytenkonzentration zeigte belastungsinduzierte signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Anstiege um 43 %. Die Leukozytenkonzentration zeigte eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Zunahme von 96%, welche sich 2h nach der Belastung noch verstärkte. Die Granulozytenkonzentration stieg signifikant ( $p \leq 0,001$ ) nach der submaximalen Belastung um 96%, die Monozytenkonzentration um 50 % ( $p \leq 0,001$ ) und die Lymphozytenkonzentration um 117 % ( $p \leq 0,001$ ; Tabelle 14).

**Tabelle 14: volumenkorrigierte Thrombozyten- und Leukozytenkonzentrationen und Hämatokrit vor (Ruhe), nach (Post) und 2 Stunden (2h post) nach einer Laufbandbelastung bei 90 % IAS**

	Thrombozyten [1/nl]	Leukozyten [1/nl]	Granulozyten [1/nl]	Monozyten [1/nl]	Lymphozyten [1/nl]	Hämatokrit [l/l]
<b>Ruhe</b>	211 $\pm$ 42	5,0 $\pm$ 1,1	2,7 $\pm$ 0,9	0,4 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,4	0,408 $\pm$ 0,026
<b>Post</b>	302 $\pm$ 51***	9,8 $\pm$ 2,5***	5,3 $\pm$ 1,9***	0,6 $\pm$ 0,2***	3,9 $\pm$ 1,1***	0,439 $\pm$ 0,020***
<b>2h post</b>	218 $\pm$ 43***	10,3 $\pm$ 2,2	8,2 $\pm$ 2,1***	0,5 $\pm$ 0,2**	1,6 $\pm$ 0,3***	0,413 $\pm$ 0,023**

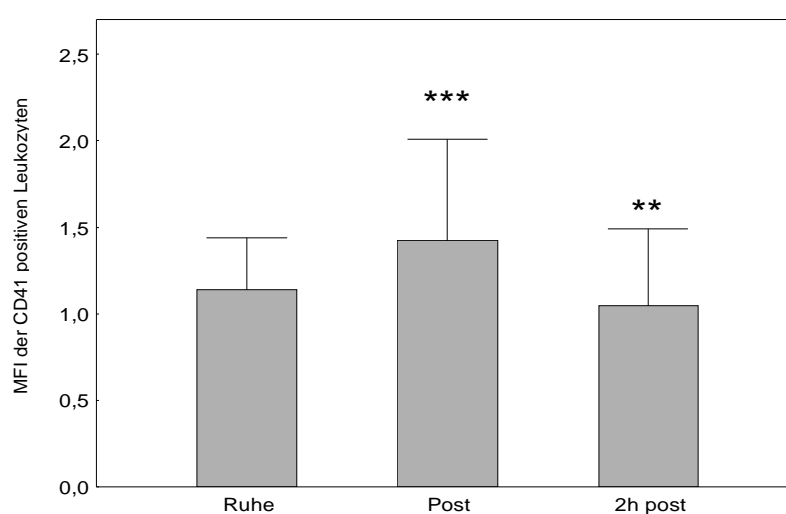
### 4.1.3 Thrombozyten-Leukozyten Konjugate

Die Auswertung der CD41 % positiven Leukozyten zeigte einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) belastungsinduzierten Anstieg von 13,3 auf 17,1 %, der nach 2 h wieder auf das Ausgangsniveau von 12,6 % sank ( $p \leq 0,01$ , Abbildung 15).



**Abbildung 15:** CD41 % positive Leukozyten vor (Ruhe), nach (Post) und 2 Stunden (2h post) nach einer Laufbandbelastung bei 90 % IAS, N = 15, MW  $\pm$  Stabw., \*\*\* $p \leq 0,001$  Post zu Ruhe, \*\* $p \leq 0,01$  2h post zu Post

Die mittlere Fluoreszenzintensität, als Ausdruck der Rezeptorbeladung auf der Zelloberfläche, stieg nach der Belastung signifikant ( $p \leq 0,001$ ) von 1,14 auf 1,43 an. Diese Erhöhung nivellierte sich nach 2 h auf 1,05 ( $p \leq 0,01$ , Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Mittlere Fluoreszenzintensität der TLK vor (Ruhe), nach (Post) und 2 Stunden (2h post) nach einer Laufbandbelastung bei 90 % IAS, N = 15, MW  $\pm$  Stabw., \*\*\* $p \leq 0,001$  Post zu Ruhe, \*\* $p \leq 0,01$  2h post zu Post

Um die in vivo Situation besser nachvollziehen zu können und die belastungsinduzierte Leukozytose zu berücksichtigen, wurden die absoluten TLK bestimmt. Dabei konnte ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der absoluten TLK/ $\mu\text{l}$  von 133 % verzeichnet werden (Tabelle 15).

**Tabelle 15: absolute TLK/ $\mu\text{l}$  Blut vor (Ruhe), nach (Post) und 2 Stunden (2h post) nach einer Laufbandbelastung bei 90 % IAS, N = 15 MW  $\pm$  Stabw., \*\*\* $p \leq 0,001$  post bzw. 2h post zu Ruhe**

	<i>Ruhe</i>	<i>Post</i>	<i>2h post</i>
TLK <sub>abs.</sub> / $\mu\text{l}$	650 $\pm$ 162	1515 $\pm$ 505 ***	1255 $\pm$ 445***

## 4.2 Studienabschnitt TLK II-A (Belastungsintensität)

### 4.2.1 Leistungsparameter

Die Leistungsbeurteilung ergab bei der jungen Gruppe im Mittel bei einer maximalen Leistung von 227 W, einem maximalen Laktat von 10,1 mmol/l, einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 3326 ml/min und einer maximalen Herzfrequenz von 192 Schläge/min eine IAS von 161 W (Tabelle 16).

**Tabelle 16: Parameter der Leistungsbeurteilung der TLK II-A (N=25), MW  $\pm$  Stabw.**

HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	P <sub>max - rel</sub> [W/kg]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	P <sub>IAS</sub> [W]	P <sub>IASrel</sub> [W]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]
192 $\pm$ 9	227 $\pm$ 33	3,0 $\pm$ 0,5	10,1 $\pm$ 2,2	161 $\pm$ 36	2,1 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 1,0	3326 $\pm$ 446	43,9 $\pm$ 6,6

Nach Bestimmung der IAS ergab sich eine zu erbringende Leistung bei 80 % IAS von 129 W und bei 100 % IAS von 159 W. Die Belastung bei 80 % IAS wurde von allen Probanden 60 min durchgehalten und die Belastung bei 100 % IAS im Mittel 54 min. Folgende Probanden erreichten nicht die 60 min: 13 und 20 (25 min), 17 (32 min), 2 (45 min), 3 und 19 (50 min) und 78 (55 min), sind aber laut Studiendesign nicht auszuschließen. Die einzelnen Leistungsparameter zur Beschreibung der Belastung sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

**Tabelle 17: Parameter des moderaten Belastungstests (80% IAS) und des intensiven Belastungstests (100% IAS), ###  $p \leq 0,001$ ; ##  $p \leq 0,01$  Unterschied zwischen 80% IAS und 100% IAS**

	P [W]	HF <sub>Ruhe</sub> [1/min]	HF <sub>max</sub> [1/min]	Borg- Skala	Laktat <sub>Ruhe</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>30 min</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>Ende</sub> [mmol/l]
<b>80% IAS</b>	129 ± 29	72 ± 6	166 ± 15	14 ± 2	1,3 ± 0,4	3,0 ± 1,2	2,7 ± 1,0
<b>100% IAS</b>	159 ± 35###	78 ± 8##	182 ± 13###	16 ± 2##	1,4 ± 0,4	5,7 ± 2,7###	4,6 ± 2,3##

#### 4.2.2 Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration

Die 60minütige Belastung bei einer Intensität von 80% IAS resultierte in einem signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Thrombozytenkonzentration um 40 %. Die Leukozytenkonzentration stieg ebenfalls signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 51 % nach der moderaten Belastung. Die Aufgliederung in die Leukozytensubpopulationen zeigte folgende signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhungen: Granulozyten um 46 %, Monozyten um 67 % und Lymphozyten um 65 %. Auch bei der Belastung direkt an der IAS konnte eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung der Thrombozytenkonzentration um 46 % nachgewiesen werden. Die intensive Belastung bei 100 % IAS zeigte einen signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Leukozytenkonzentration um 69 %, der Granulozytenkonzentration um 52 %, der Monozytenkonzentration um 25 % und der Lymphozytenkonzentration um 106 % (Tabelle 18).

**Tabelle 18: Thrombozyten- und Leukozytenkonzentrationen und Hämatokrit vor (A) und nach (B) 60minütiger Fahrradbelastung bei 80 bzw. 100 % IAS, \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf A zu B, #  $p \leq 0,05$  im Vergleich 80 zu 100 % IAS**

	Thrombozyten [1/nl]	Leukozyten [1/nl]	Granulozyten [1/nl]	Monozyten [1/nl]	Lymphozyten [1/nl]	Hämatokrit [1/nl]
<b>80 % IAS A</b>	194 ± 36	4,7 ± 1,0	2,6 ± 0,7	0,3 ± 0,1	1,7 ± 0,4	0,403 ± 0,037
<b>80 % IAS B</b>	271 ± 45***	6,7 ± 1,3***	3,6 ± 1,0***	0,5 ± 0,1***	2,7 ± 0,7***	0,432 ± 0,036***
<b>100 % IAS A</b>	194 ± 33	4,5 ± 1,0	2,5 ± 0,8	0,4 ± 0,1	1,6 ± 0,3	0,389 ± 0,032
<b>100 % IAS B</b>	284 ± 48***	7,2 ± 1,9***	3,6 ± 1,1***	0,5 ± 0,1***	3,1 ± 1,2***	0,425 ± 0,035***
<b>80 % - 100 %</b>	#	#	-	-	#	#

#### 4.2.3 Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen

Die Adrenalinkonzentration erhöhte sich signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 70 % nach der moderaten (80 % IAS) Belastung und um 83 % nach der intensiven (100 % IAS) Belastung (Tabelle 19). Bei der Auswertung der Noradrenalinkonzentration zeigte

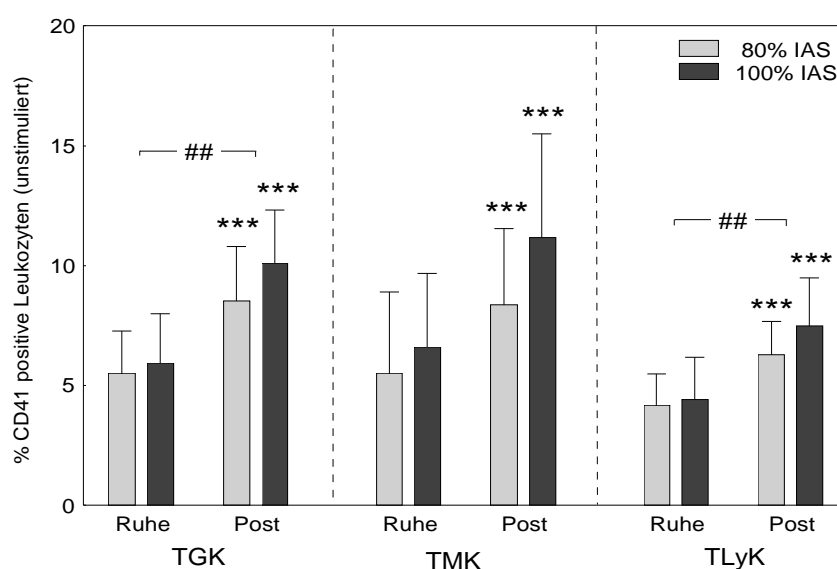
sich ein Einfluss der Belastungsintensität. Dabei hatten die Belastungen einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg um 181 % (80 % IAS) bzw. um 286 % (100 %) zur Folge (Tabelle 19).

**Tabelle 19: Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen TLK II-A, \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf Ruhe (A) zu post (B); ##  $p \leq 0,01$  im Vergleich 80% zu 100%**

		Adrenalin [pg/ml]	Noradrenalin [pg/ml]
80 % IAS	A	223 ± 44	570 ± 161
	B	379 ± 156***	1604 ± 389***
100 % IAS	A	223 ± 59	572 ± 188
	B	409 ± 146***	2206 ± 967***##

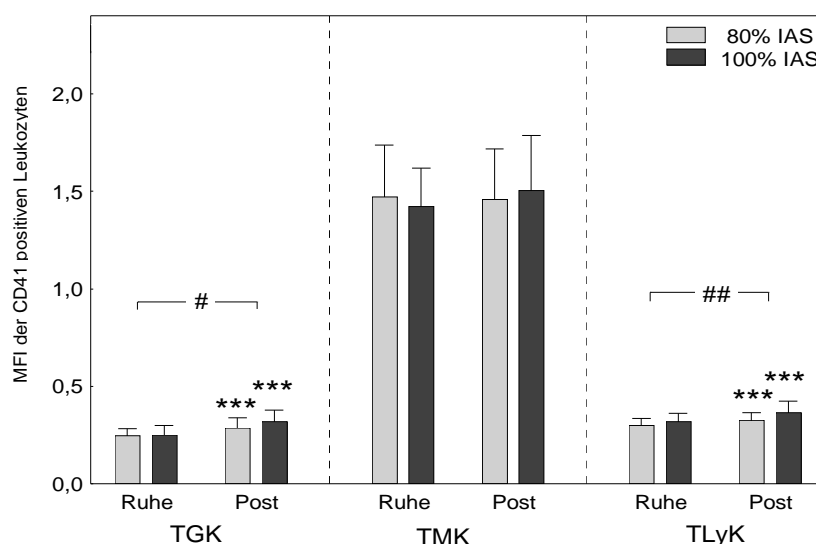
#### 4.2.4 Thrombozyten-Leukozyten Konjugate

Sowohl nach der moderaten bei 80 % IAS als auch nach der intensiven Belastung bei 100 % IAS konnte eine Zunahme der TGK, TMK und TLyK ( $p \leq 0,001$ ) gezeigt werden. Bei den TGK und TLyK war die Zunahme nach der intensiven im Vergleich zur moderaten Belastung deutlich höher und signifikant ( $p \leq 0,001$ ) unterschiedlich (Abbildung 17).



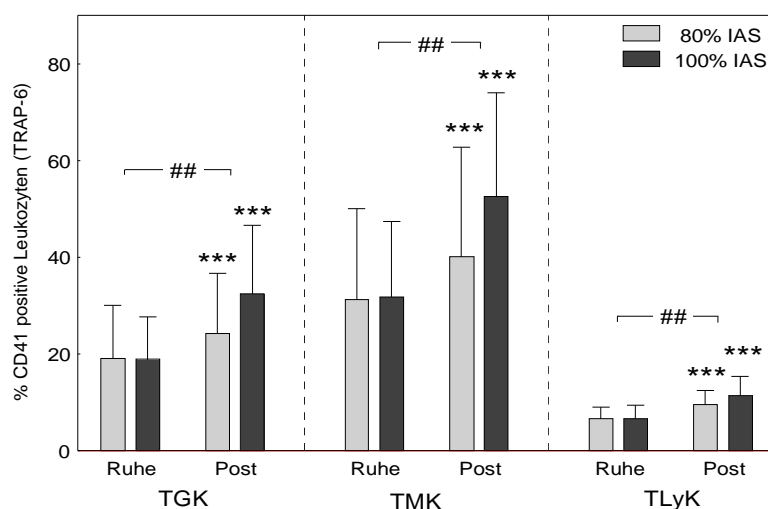
**Abbildung 17: CD 41 positive Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), unstimuliert, vor und nach moderater (80 % IAS) bzw. intensiver (100 % IAS) Fahrradbelastung; MW ± Stabw, \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf, ##  $p \leq 0,01$  Vergleich zwischen den Belastungsintensitäten**

Die moderate Belastung hatte ebenso wie die intensive Belastung einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Mittleren Fluoreszenzintensität der TKG (80% IAS: um 16 %, 100 % IAS: um 28 %) und der TLyK (80 % IAS: um 8%, 100 % IAS: um 15 %) Bildung zur Folge. Dabei konnte auch ein signifikanter (minimal  $p \leq 0,05$ ) Unterschied zwischen den Belastungsintensitäten nachgewiesen werden. Die MFI der TMK blieb unverändert (Abbildung 18).



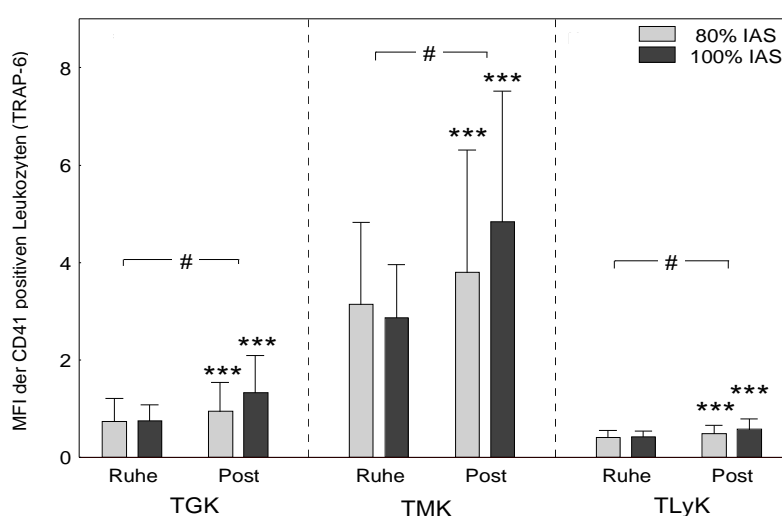
**Abbildung 18:** Mittlere Fluoreszenzintensität der Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TKG), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), unstimuliert, vor und nach moderater (80 % IAS) bzw. intensiver (100 % IAS) Fahrradbelastung; MW  $\pm$  Stabw, \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf; #  $p \leq 0,05$ , ##  $p \leq 0,01$  Vergleich zwischen den Belastungsintensitäten

In den zusätzlich durchgeführten Stimulationsversuchen mit TRAP-6 waren folgende Ergebnisse bei der Bildung der TLK nachweisbar. Die 60minütige Fahrradbelastung induzierte bei beiden Intensitäten einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der TKG (80 % IAS: um 26%, 100 % IAS: 72%), TMK (80 % IAS: um 29%, 100 % IAS: 65%) und TLyK (80 % IAS: um 41%, 100 % IAS: 67%) Bildung. In der statistischen Überprüfung konnte bei allen Subpopulationen der TLK auch ein signifikanter ( $p \leq 0,01$ ) Unterschied zwischen den beiden Belastungsintensitäten nachgewiesen werden (Abbildung 19).



**Abbildung 19: CD 41 positive Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), TRAP-6 stimuliert, vor und nach moderater (80 % IAS) bzw. intensiver (100 % IAS) Fahrradbelastung; MW ± Stabw, \*\*\* p≤0,001 im Verlauf, ## p≤0,01 im Vergleich zwischen den Belastungsintensitäten**

Die Auswertung der MFI des TRAP-6 stimulierten Versuches ergab bei der moderaten, wie auch bei der intensiven Belastung einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der TGK (80 % IAS: um 26%, 100 % IAS: 76%), TMK (80 % IAS: um 21%, 100 % IAS: 68%) und TLyK (80 % IAS: um 15%, 100 % IAS: 35%). Die Belastungsintensität hat einen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Einfluss auf die Bildung der TLK bei allen Subpopulationen (Abbildung 20).



**Abbildung 20: Mittlere Fluoreszenzintensität der Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), TRAP-6 stimuliert, vor und nach moderater (80 % IAS) bzw. intensiver (100 % IAS) Fahrradbelastung; MW ± Stabw, \*\*\* p≤0,001 im Verlauf, # p≤0,01 Vergleich zwischen den Belastungsintensitäten**



Die Belastungsintensität hatte einen signifikanten (minimal  $p \leq 0,05$ ) Einfluss auf die absoluten TKG sowohl im unstimulierten, wie auch im stimulierten Versuch. Bei der moderaten Belastung machte dies in der unstimulierten Probe einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg von 110 % aus und in der TRAP-6 stimulierten Probe um 74 %. Dagegen stiegen die absoluten TKG nach der intensiven Belastung signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 133 % (unstimuliert) bzw. um 135 % (TRAP-6 stimuliert). Auch auf die absoluten TMK hatte die Belastungsintensität einen signifikanten (minimal  $p \leq 0,05$ ) Einfluss. Im unstimulierten Versuch stiegen die absoluten TMK signifikant ( $p \leq 0,01$ ) um 90 % nach der moderaten Fahrradbelastung und im Stimulationsversuch mit TRAP-6 war eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Steigerung um 67 % zu verzeichnen. Die intensive Belastung induzierte im unstimulierten Versuch einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der absoluten TMK um 132 % und im TRAP-6 stimulierten Versuch um 125 %. Die Auswertung der absoluten TLyK zeigte ebenfalls eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Abhängigkeit von der Belastungsintensität. Die moderate Belastung hatte im unstimulierten Versuch eine 139 %ige signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung der absoluten TLyK zur Folge. Im Stimulationsversuch mit TRAP-6 induzierte die moderate Belastung einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Zuwachs der absoluten TLyK um 116 %. Nach der Absolvierung der intensiven Belastung waren die absoluten TLyK um 212 % (unstimuliert;  $p \leq 0,001$ ) bzw. um 205 % (TRAP-6 stimuliert;  $p \leq 0,001$ ) erhöht (Tabelle 20).

**Tabelle 20: absolute TLK/ $\mu$ l vor (A) und nach (B) 60 minütiger Fahrradbelastung bei 80 bzw. 100 % IAS, \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf; #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$ ; ###  $p \leq 0,001$  im Vergleich 80 zu 100 % IAS**

TLK <sub>abs</sub> / $\mu$ l		unstimuliert			TRAP-6 stimuliert		
		TGK <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TMK <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TLyK <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TGK <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TMK <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TLyK <sub>abs</sub> / $\mu$ l
80%	A	145 $\pm$ 68	20 $\pm$ 13	69 $\pm$ 28	502 $\pm$ 349	98 $\pm$ 60	109 $\pm$ 32
	B	304 $\pm$ 110***	38 $\pm$ 17***	165 $\pm$ 61***	871 $\pm$ 499***	164 $\pm$ 89***	235 $\pm$ 73***
100%	A	159 $\pm$ 93	25 $\pm$ 12	73 $\pm$ 35	511 $\pm$ 324	118 $\pm$ 64	114 $\pm$ 53
	B	370 $\pm$ 134***	58 $\pm$ 26***	228 $\pm$ 106***	1201 $\pm$ 601***	265 $\pm$ 111***	348 $\pm$ 168***
80 - 100%		#	#	###	##	##	###

Zusammengefasst führt eine intensive 60minütige Belastung bei 100 % IAS zu einem deutlich höheren Anstieg der TLK als eine moderate 60minütige Belastung bei 80 % IAS.

### 4.3 Studienabschnitt TLK II-B (Lebensalter)

#### 4.3.1 Leistungsparameter

Um den Einfluss des Alters auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten zu untersuchen, wurden 2 Gruppen gesunder Untrainierter unterschiedlicher Altersgruppen (JU: 20-30 Jahre; AL: 40-60 Jahre) hinsichtlich der maximalen Sauerstoffaufnahme, der Größe und des Gewichts einander zugeordnet (Tabelle 21). Die statistische Auswertung dieser Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen JU und AL. Lediglich die maximale Herzfrequenz und die relative maximale Sauerstoffaufnahme unterschieden sich signifikant (minimal  $p \leq 0,01$ ) zwischen JU und AL.

**Tabelle 21: Daten der Leistungsdiagnostik der jungen Probanden (JU, N=24) und der gematchten alten Probanden (AL, N=24), \*\*\* $p \leq 0,001$ ; \*\* $p \leq 0,01$  = Vergleich zwischen JU und AL, MW  $\pm$  Stabw.**

	HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	P <sub>max-rel</sub> [W/kg]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	P <sub>IAS</sub> [W]	P <sub>IASrel</sub> [W]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]
<b>JU</b>	192 $\pm$ 9	227 $\pm$ 33	3,0 $\pm$ 0,6	10,1 $\pm$ 2,2	161 $\pm$ 37	2,1 $\pm$ 0,6	3333 $\pm$ 455	43,8 $\pm$ 6,7	4,1 $\pm$ 1,0
<b>AL</b>	179 $\pm$ 11***	218 $\pm$ 29	2,7 $\pm$ 0,3	9,2 $\pm$ 2,3	162 $\pm$ 29	2,0 $\pm$ 0,3	3131 $\pm$ 288	39,0 $\pm$ 3,6**	4,0 $\pm$ 1,0

Nach Absolvierung der Leistungsbeurteilung folgte im Abstand von 7 Tagen der eigentliche Belastungstest. Die 60minütige Fahrradbelastung wurde bei einer Intensität von 80% IAS durchgeführt. Dies entsprach im Mittel einer Leistung von 128 W (JU) bzw. 127 W (AL), welche bei einer maximalen Herzfrequenz von 165 Schläge/min (JU) bzw. 162 Schläge/min absolviert wurde (Tabelle 22). Dieser Belastungstest zeigte keine altersabhängigen signifikanten Unterschiede, d.h. es gab keine Unterschiede zwischen JU und AL bei der Durchführung der moderaten 60minütigen Fahrradbelastung bei 80% IAS.

**Tabelle 22: Parameter des moderaten Belastungstests (80% IAS) der jungen (JU) und alten (AL) Gruppe, MW  $\pm$  Stabw.**

	P <sub>80%IAS</sub> [W]	HF <sub>Ruhe 80%</sub> [1/min]	HF <sub>max 80%</sub> [1/min]	Borg-Skala 80%	Laktat 80% Ruhe	Laktat 80 % 30 min	Laktat 80 % 60 min
<b>JU</b>	128 $\pm$ 30	72 $\pm$ 5	165 $\pm$ 15	14 $\pm$ 2	1,3 $\pm$ 0,4	3,0 $\pm$ 1,2	2,7 $\pm$ 1,1
<b>AL</b>	127 $\pm$ 25	69 $\pm$ 9	162 $\pm$ 13	14 $\pm$ 1	1,3 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 1,4

### 4.3.2 Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration

Die moderate Belastung führte zu den bekannten Veränderungen im Blutbild unabhängig von der Altersgruppe (Tabelle 23). Ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) belastungsinduzierter Zuwachs der Thrombozytenkonzentration zeigte sich in der Gruppe JU um 33 % und in der Gruppe AL um 25%. Die statistische Überprüfung der Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte keine Ergebnisse. Es kam weiterhin zu einem signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Leukozytenkonzentration um 51 % (JU) und um 71 % (AL). Die Granulozytenkonzentration stieg signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 46 % (JU) bzw. 63 % (AL). Ein signifikanter (minimal  $p \leq 0,01$ ) Anstieg um 67 % (JU und AL) konnte ebenfalls bei der Monozytenkonzentration nachgewiesen werden. Bei der Lymphozytenkonzentration zeigte sich eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung um 65 % (JU) und um 100 % (AL).

**Tabelle 23: Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration und Hämatokrit vor (A) und nach (B) einer 60minütigen moderaten Fahrradbelastung bei 80 % IAS der jungen (JU) und alten (AL) Gruppe, MW  $\pm$  Stabw., \*\*\*  $p \leq 0,001$ ; \*\*  $p \leq 0,01$  im Verlauf A zu B**

		Thrombozyten [1/nl]	Leukozyten [1/nl]	Granulozyten [1/nl]	Monozyten [1/nl]	Lymphozyten [1/nl]	Hämatokrit [1/1]
JU	A	193 $\pm$ 37	4,7 $\pm$ 1,0	2,6 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,4	0,402 $\pm$ 0,037
	B	256 $\pm$ 42***	6,8 $\pm$ 1,3***	3,7 $\pm$ 1,0***	0,5 $\pm$ 0,1***	2,7 $\pm$ 0,7***	0,431 $\pm$ 0,036***
AL	A	193 $\pm$ 50	4,5 $\pm$ 1,5	2,8 $\pm$ 1,3	0,3 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,4	0,410 $\pm$ 0,024
	B	242 $\pm$ 54***	7,3 $\pm$ 2,6***	4,1 $\pm$ 1,7***	0,5 $\pm$ 0,2**	2,6 $\pm$ 1,3***	0,438 $\pm$ 0,023**

### 4.3.3 Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen

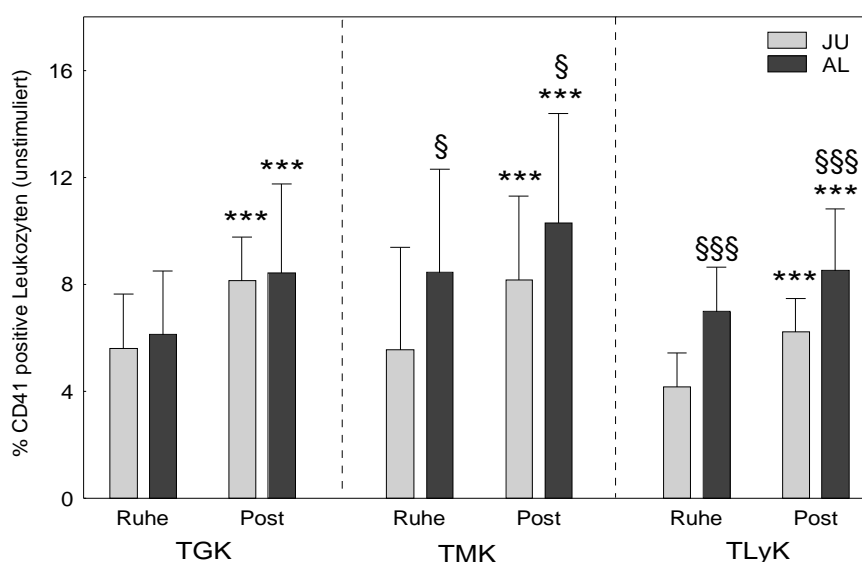
Das Alter hat einen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Einfluss auf die AdrenalinKonzentration im Plasma. Die AdrenalinKonzentration erhöhte sich signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 70 % bei der jungen Gruppe bzw. um 80 % bei der alten Gruppe nach der moderaten (80 % IAS) Belastung (Tabelle 24). Bei der Auswertung der NoradrenalinKonzentration zeigte sich ebenfalls ein signifikanter ( $p \leq 0,01$ ) Einfluss des Alters. Dabei hatte die 60minütige Ausdauerbelastung einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg um 175 % (JU) bzw. um 140 % (AL) zur Folge (Tabelle 24).

**Tabelle 24: Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen TLK II-B, \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf Ruhe (A) zu post (B); §  $p \leq 0,05$ ; §§  $p \leq 0,01$  im Vergleich JU zu AL**

		Adrenalin [pg/ml]	Noradrenalin [pg/ml]
JU	A	220 ± 40§	578 ± 167§§
	B	374 ± 155***	1591 ± 386***
AL	A	160 ± 88§	979 ± 1032§§
	B	288 ± 139***	2330 ± 944***

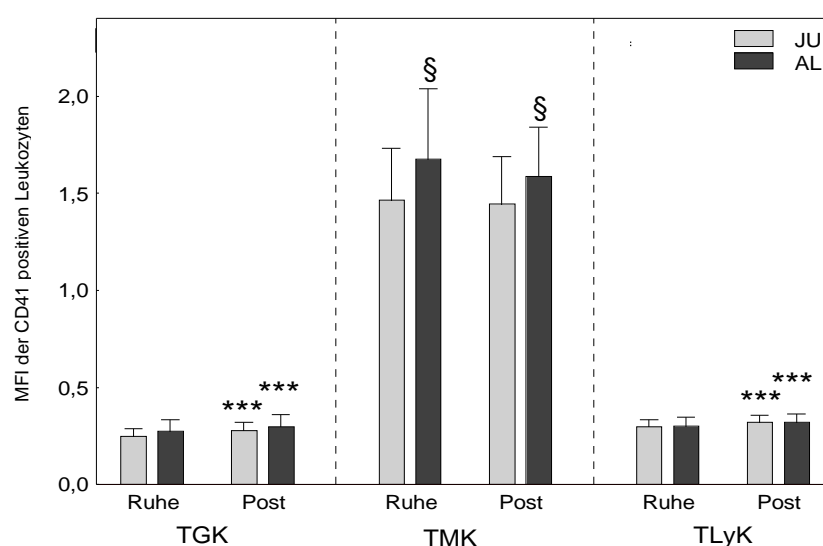
#### 4.3.4 Thrombozyten-Leukozyten Konjugate

Im unstimulierten Versuch konnte bei den relativen CD41 positiven TMK und TLyK ein signifikanter (minimal  $p \leq 0,01$ ) Unterschied zwischen den Gruppen JU und AL nachgewiesen werden, nicht aber bei den TGK. Weiterhin konnte nach der 60minütigen moderaten Belastung in beiden Gruppen eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Zunahme der TGK (JU: um 45 %; AL: um 38 %), TMK (JU: um 46 %; AL: um 21 %) und TLK (JU: um 38 %; AL: um 22 %) gezeigt werden (Abbildung 21).



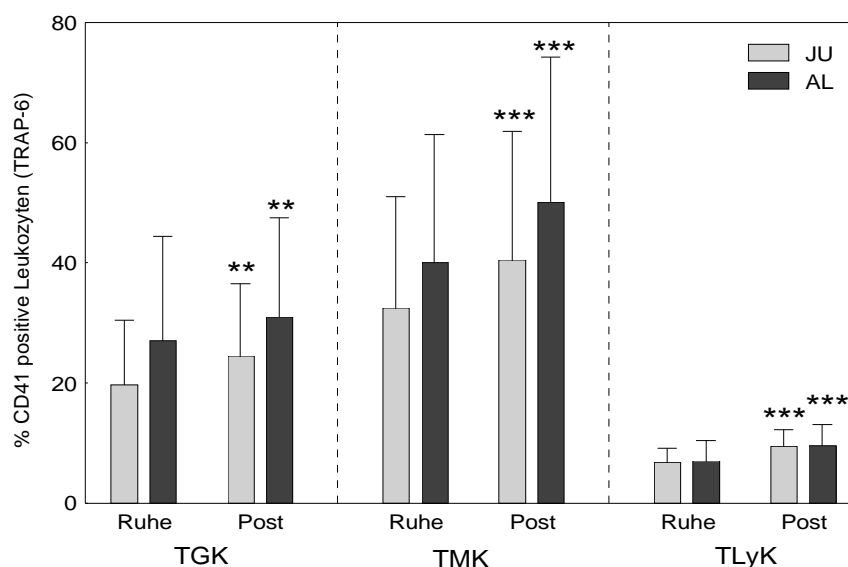
**Abbildung 21: CD41 positive Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), unstimuliert, vor und nach moderater Belastung bei jungen (JU) und alten (AL) Probanden, MW ± Stabw, Verlauf: \*\*\* $p \leq 0,001$ ; Einfluss Alter: §  $p \leq 0,05$ ; §§  $p \leq 0,01$**

Die MFI der unstimulierten Proben zeigte bei den TMK einen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Unterschied zwischen JU und AL. Allerdings waren keine signifikanten belastungsinduzierten Veränderungen bei den TMK nachzuweisen. Einen solchen Einfluss hatte die moderate 60minütige Fahrradbelastung aber auf die MFI der TGK und der TLyK. Bei der MFI der TGK zeigte sich ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg um 12 % (JU) und um 8 % (AL). Die MFI der TLyK erhöhte sich signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 7 % (JU) und um 6 % (AL, Abbildung 22).



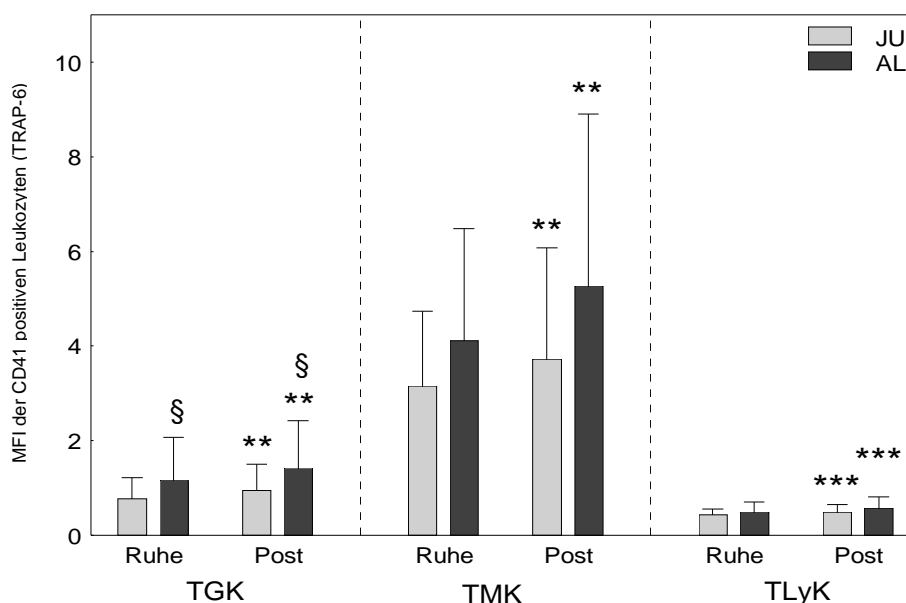
**Abbildung 22: MFI der Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), unstimuliert, vor und nach moderater Belastung bei jungen (JU) und alten (AL) Probanden, MW  $\pm$  Stabw, Verlauf: \*\*\* $p \leq 0,001$ ; Einfluss Alter: §  $p \leq 0,05$**

Der Stimulationsversuch mit TRAP ergab keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Bildung von relativen CD41 positiven Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten, es wurden jedoch Tendenzen sichtbar. Belastungsinduzierte Veränderungen konnten auch hier in beiden Gruppen gezeigt werden. Die TGK stiegen nach der Belastung signifikant ( $p \leq 0,01$ ) um 24 % (JU) bzw. um 15 % (AL) an. Eine Zunahme konnte auch bei der TMK - Bildung (um 25 % JU, um 25 % AL) und bei der TLyK - Bildung (um 38 % JU, um 35 % AL) nachgewiesen werden (Abbildung 23).



**Abbildung 23: CD41 positive Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), TRAP-6 stimuliert, vor und nach moderater Belastung bei jungen (JU) und alten (AL) Probanden, MW  $\pm$  Stabw, \*\*\* $p \leq 0,001$ ; \*\* $p \leq 0,01$**

Im Stimulationsversuch mit TRAP-6 zeigten die Ergebnisse der MFI bei den TGK einen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Unterschied zwischen JU und AL. Hier konnten signifikante ( $p \leq 0,01$ ) Veränderungen um 23 % (JU) und um 22 % (AL) nach der Belastung beobachtet werden. Einen signifikanten ( $p \leq 0,01$ ) Anstieg um 18 % (JU) und um 28 % (AL) verursachte die moderate 60minütige Fahrradbelastung auch bei der TRAP stimulierten MFI der TMK, jedoch ohne Unterschied zwischen JU und AL. Bei der MFI der TLyK im Stimulationsversuch mit TRAP-6 zeigte sich ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg um 13 % (JU) und um 15 % (AL). Auch hier konnte kein Einfluss des Alters nachgewiesen werden (Abbildung 24).



**Abbildung 24: MFI der Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), TRAP-6 stimuliert, vor und nach moderater Belastung bei jungen (JU) und alten (AL) Probanden, MW  $\pm$  Stabw, Verlauf: \*\*\* $p \leq 0,001$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; Einfluss Alter: §  $p \leq 0,05$**

Bei der Auswertung der absoluten TLK, als Marker der in vivo Situation der TLK Bildung, konnte ein altersabhängiger Einfluss bei den unstimulierten TMK und TLyK, wie auch im stimulierten Versuch bei den TGK und TMK, nachgewiesen werden. Es konnten außerdem bei beiden Gruppen belastungsinduzierte signifikante Veränderungen der absoluten TLK in allen Versuchen beobachtet werden. Bei der jungen Gruppe zeigte sich bei den absoluten TGK in der unstimulierten Probe ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg von 97 % bzw. in der TRAP-6 stimulierten Probe um 71 %. Bei der alten Gruppe stiegen die absoluten TGK nach der moderaten Belastung signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 113 % (unstimuliert) bzw. um 78 % (TRAP-6 stimuliert). Die absoluten TMK erhöhten sich belastungsinduziert ( $p \leq 0,01$ ) im unstimulierten Versuch um 95 % (JU) bzw. 79 % (AL) und im Stimulationsversuch mit TRAP-6 um 65 % (JU) bzw. 80 % (AL, alles  $p \leq 0,001$ ). Die moderate Belastung hatte im unstimulierten Versuch eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung der absoluten TLyK um 136 % (JU) bzw. um 127 % (AL) zur Folge. Im Stimulationsversuch mit TRAP-6 induzierte die Belastungsintervention einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Zuwachs der absoluten TLyK um 122 % (JU) bzw. 151 % (AL, Tabelle 25).

**Tabelle 25: absolute TLK/ $\mu$ l vor (A) und nach (B) 60 minütiger Fahrradbelastung bei jungen (JU) und alten (AL) Probanden, \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf, §  $p \leq 0,05$  Einfluss des Alters**

$TLK_{abs}/\mu l$		unstimuliert			TRAP-6 stimuliert		
		$TGK_{abs}/\mu l$	$TMK_{abs}/\mu l$	$TLyK_{abs}/\mu l$	$TGK_{abs}/\mu l$	$TMK_{abs}/\mu l$	$TLyK_{abs}/\mu l$
JU	A	150 $\pm$ 79	19 $\pm$ 16	70 $\pm$ 28	510 $\pm$ 329	104 $\pm$ 62	110 $\pm$ 30
	B	295 $\pm$ 105***	37 $\pm$ 18***	165 $\pm$ 59***	873 $\pm$ 469***	172 $\pm$ 88***	244 $\pm$ 73***
AL	A	172 $\pm$ 98	29 $\pm$ 16	99 $\pm$ 32	760 $\pm$ 558	146 $\pm$ 107	103 $\pm$ 58
	B	366 $\pm$ 227***	52 $\pm$ 43***	225 $\pm$ 128***	1349 $\pm$ 1002***	263 $\pm$ 211***	359 $\pm$ 157***
JU - AL		-	§	§	§	§	-

Zusammengefasst hat das Alter einen erkennbaren Einfluss auf die Bildung der TLK und ihrer Subpopulationen. Die Auswertung des Einflusses von Lebensalter und Belastung auf die Bildung von TLK ergab keine signifikanten Unterschiede.

## 4.4 Studienabschnitt TLK II-C (Training)

### 4.4.1 Leistungsparameter

Wie schon im Studiendesign beschrieben, wurden die Teilnehmer des Studienabschnittes TLK II-C randomisiert in 2 Gruppen (TR und KO) unterteilt mit je 25 Probanden, welche am Studienbeginn ( $LD_{VT}$ ), nach 6 Wochen Training ( $LD_{ZT}$  nur TR) und zum Studienabschluss nach 12wöchiger Trainings- bzw. Kontrollzeit ( $LD_{NT}$ ) eine Leistungsdiagnostik zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit absolvierten. Bei der Trainingsgruppe kam es nach 6 Wochen zu den ersten signifikanten Leistungsverbesserungen ( $P_{max}$  um 7%, IAS um 18%,  $VO_{2max}$  um 10%), welche sich nach 12 Wochen Training noch steigerten. Bei dem Vergleich der Leistungsdaten von vor dem Training zu nach dem Training kam es zu folgenden Ergebnissen:

- $P_{max}$   $\uparrow$  um 13%
- IAS um  $\uparrow$  21%
- $VO_{2max}$   $\uparrow$  um 15%
- $VO_{2rel}$   $\uparrow$  um 17%

Bei der Trainingsgruppe war außerdem ein Gewichtsverlust von 2 kg KG im Mittel zu verzeichnen. Bei der Kontrollgruppe ergaben sich im Vergleich der Leistungsfähigkeit vor zu nach der 12wöchigen Kontrollzeit keine signifikanten Unterschiede. Eine signifikante Verbesserung bei der Trainingsgruppe nach dem 12wöchigen Training ergab sich hinsichtlich der maximalen Leistung, der IAS (absolut und relativ) und der



Sauerstoffaufnahme (maximal und relativ) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Parameter dieser Leistungsdiagnostik sind im Detail in der Tabelle 26 dargestellt.

**Tabelle 26: Leistungsdaten der Trainings (N=25)- und Kontrollgruppe(N=25); \* mindestens  $p \leq 0,05$  bei Leistungsdiagnostik vor Training ( $LD_{VT}$ ) zu zwischen dem Training nach 6 Wochen ( $LD_{ZT}$ ) bzw.  $LD_{VT}$  zu nach 12wöchigem Training ( $LD_{NT}$ ), # mindestens  $p \leq 0,05$   $LD_{ZT}$  zu  $LD_{NT}$ , ‡  $p \leq 0,05$  im Vergleich  $LD_{VT}$  zu  $LD_{NT}$  bei TR – KO, MW  $\pm$  Stabw.**

	HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	P <sub>max rel</sub> [W/kg]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	IAS [W]	Gewicht [kg]	IAS <sub>rel</sub> [W/kg]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]
TR										
LD <sub>VT</sub>	176 $\pm$ 12	213 $\pm$ 26	2,5 $\pm$ 0,3	8,1 $\pm$ 1,7	154 $\pm$ 26	86 $\pm$ 9	1,8 $\pm$ 0,3	3034 $\pm$ 368	35,6 $\pm$ 4,9	3,7 $\pm$ 1,1
LD <sub>ZT</sub>	173 $\pm$ 10*	227 $\pm$ 31*	2,6 $\pm$ 0,4*	8,6 $\pm$ 1,8	181 $\pm$ 27*	86 $\pm$ 9	2,1 $\pm$ 0,3*	3348 $\pm$ 375*	39,3 $\pm$ 4,8*	3,8 $\pm$ 0,8
LD <sub>NT</sub>	173 $\pm$ 10	240 $\pm$ 28*#‡	2,8 $\pm$ 0,5*#‡	9,4 $\pm$ 1,4*#	187 $\pm$ 25*‡	84 $\pm$ 8*#	2,2 $\pm$ 0,3*#	3502 $\pm$ 391*#‡	41,8 $\pm$ 5,7*#‡	4,0 $\pm$ 0,7
KO										
LD <sub>VT</sub>	178 $\pm$ 10	214 $\pm$ 34	2,6 $\pm$ 0,4	9,4 $\pm$ 2,1	158 $\pm$ 33	84 $\pm$ 10	1,9 $\pm$ 0,4	3038 $\pm$ 413	36,3 $\pm$ 4,7	3,9 $\pm$ 0,8
LD <sub>NT</sub>	176 $\pm$ 10	217 $\pm$ 31 ‡	2,6 $\pm$ 0,4‡	8,2 $\pm$ 2,8	160 $\pm$ 31 ‡	85 $\pm$ 11	1,9 $\pm$ 0,4 §	3139 $\pm$ 468 ‡	37,3 $\pm$ 6,2 ‡	3,6 $\pm$ 1,0

Auch die erhobenen Leistungsdaten während der 2 Belastungstests zeigen eine signifikante Verbesserung der zu erbringenden Leistung bei 80% IAS der Trainingsgruppe um 20%. Die Parameter der Belastungstests vor und nach der Trainings- bzw. Kontrollphase sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

**Tabelle 27: Belastungstests, \* mindestens  $p \leq 0,05$  im Vergleich vor Training und nach Training, ‡  $p \leq 0,05$  im Vergleich der Gruppen Training (TR) und Kontrolle (KO)**

	P <sub>80%IAS</sub> [W]	HF <sub>Ruhe</sub> [1/min]	HF <sub>max</sub> [1/min]	Laktat <sub>Ruhe</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>30 min</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>60 min</sub> [mmol/l]	Borg-Skala
TR-VT	123 $\pm$ 20	71 $\pm$ 10	158 $\pm$ 14	1,2 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,9	2,6 $\pm$ 1,1	14 $\pm$ 2
TR-NT	148 $\pm$ 23*‡	68 $\pm$ 8*	155 $\pm$ 14	1,4 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 1,0	2,9 $\pm$ 0,9	12 $\pm$ 2*
KO-VT	126 $\pm$ 26	67 $\pm$ 10	159 $\pm$ 11	1,2 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 1,0	13 $\pm$ 1
KO-NT	128 $\pm$ 25‡	66 $\pm$ 7	158 $\pm$ 15	1,3 $\pm$ 0,5	2,9 $\pm$ 1,0	3,0 $\pm$ 1,1	14 $\pm$ 2

#### 4.4.2 Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration

Die 60minütige moderate Belastung (80% IAS) bewirkte vor der 12wöchigen Trainings- bzw. Kontrollphase einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Thrombozytenkonzentration um 22 % (TR) bzw. um 26 % (KO). Auch nach dieser Zeit konnte eine belastungsinduzierte signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung der Thrombozytenkonzentration um 24 % (TR) bzw. um 27 % (KO) nachgewiesen werden. Die Untersuchung des Einflusses des 12wöchigen Trainings auf die Thrombozytenkonzentration erbrachte keine signifikanten Unterschiede weder innerhalb der Gruppe (VT zu NT) noch im Vergleich zwischen den beiden Gruppen. Die Leukozytenkonzentration stieg signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 53% (TR-VT), 54 % (TR-

NT), 70 % (KO-VT) und 66 % (KO-NT) nach der moderaten Belastung an. Die Granulozytenkonzentration stieg nach der Belastung signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 48 % (TR-VT), 43 % (TR-NT), 65 % (KO-VT) und 56 % (KO-NT) an. Bei der Monozytenkonzentration konnten nur im Vortest signifikante belastungsinduzierte Veränderungen nachgewiesen werden. Hier kam zu einer signifikanten ( $p \leq 0,01$ ) Erhöhung um 25 % (TR-VT) bzw. um 67 % (KO-VT). Die Lymphozytenkonzentration zeigte einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg um 79 % (TR-VT), 80 % (TR-NT), 88 % (KO-VT) und 94 % (KO-NT). Auch bei der Leukozytenkonzentration und den Subpopulationen war kein Einfluss des Trainings nachweisbar. Die jeweiligen Daten sind der Tabelle 28 zu entnehmen.

**Tabelle 28: Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration des Studienabschnittes TLK II-C, KO: Kontrollgruppe, TR: Trainingsgruppe, \*\*\* $p \leq 0,001$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \* $p \leq 0,05$  Vergleich der Blutentnahme vor der Belastung zu nach der Belastung**

		vor Training (VT)		nach Training (NT)	
		A	B	A	B
Thrombozyten [1/nl]	KO	203 ± 49	255 ± 50***	211 ± 45	269 ± 55***
	TR	199 ± 51	243 ± 58***	203 ± 54	252 ± 59***
Leukozyten [1/nl]	KO	4,7 ± 0,9	7,6 ± 2,1***	4,7 ± 1,1	7,2 ± 1,7***
	TR	4,7 ± 1,5	7,0 ± 1,9***	4,6 ± 1,1	6,6 ± 1,5***
Granulozyten [1/nl]	KO	2,6 ± 0,6	4,1 ± 1,1***	2,7 ± 0,7	4,0 ± 1,1***
	TR	2,9 ± 1,4	4,1 ± 1,6***	2,8 ± 0,8	3,8 ± 1,0***
Monozyten [1/nl]	KO	0,34 ± 0,11	0,46 ± 0,22**	0,44 ± 0,16	0,41 ± 0,15
	TR	0,37 ± 0,15	0,47 ± 0,19**	0,38 ± 0,20	0,37 ± 0,17
Lymphozyten [1/nl]	KO	1,7 ± 0,4	3,0 ± 1,2***	1,6 ± 0,5	2,9 ± 0,8***
	TR	1,4 ± 0,3	2,4 ± 0,6***	1,5 ± 0,4	2,5 ± 0,7***
Hämatokrit [1/l]	KO	0,399 ± 0,024	0,428 ± 0,024***	0,399 ± 0,021	0,441 ± 0,023***
	TR	0,407 ± 0,029	0,432 ± 0,030***	0,406 ± 0,037	0,444 ± 0,037***

#### 4.4.3 Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen

Das 12wöchige Training zeigte keinen Einfluss auf die Adrenalin- und Noradrenalinkonzentrationen im Plasma. Die moderate Belastung hatte im Vortest einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Adrenalinkonzentration um 73 % (TR) bzw. um 62 % (KO) zur Folge. Auch im Nachtest konnte eine belastungsinduzierte signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung der Adrenalinkonzentration um 100 % (TR) bzw. um 127 % (KO) nachgewiesen werden. Die Noradrenalinkonzentration stieg signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 196 % (TR-VT), 156 % (TR-NT), 145 % (KO-VT) und 212 % (KO-NT) nach der moderaten Belastung an (Tabelle 29).

**Tabelle 29: Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen TLK II-C, \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf Ruhe (A) zu post (B)**

		vor Training (VT)		nach Training (NT)	
		A	B	A	B
<b>Adrenalin</b> [pg/ml]	<b>KO</b>	185 ± 107	299 ± 88**	142 ± 64	322 ± 102***
	<b>TR</b>	174 ± 110	301 ± 174***	133 ± 83	266 ± 73***
<b>Noradrenalin</b> [pg/ml]	<b>KO</b>	926 ± 920	2269 ± 907***	743 ± 797	2319 ± 768***
	<b>TR</b>	749 ± 723	2215 ± 643*	1053 ± 806	2695 ± 1316***

#### 4.4.4 Thrombozyten-Leukozyten Konjugate

Die Untersuchung des Einflusses eines 12wöchigen Trainings auf die Bildung der TKG erbrachte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und innerhalb der Gruppe von VT zu NT. Die Auswertung der % CD41 positiven Granulozyten ergab im unstimulierten Versuch vor der Trainings- bzw. Kontrollphase einen belastungsinduzierten signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg um 55 % bei der Trainingsgruppe und um 53 % bei der Kontrollgruppe. Nach der Trainings- bzw. Kontrollphase konnte ebenfalls eine signifikante (minimal  $p \leq 0,01$ ) Erhöhung der TKG um 41 % (TR) bzw. 49 % (KO) nach der moderaten Belastung festgestellt werden (Abbildung 25a).

Bei der statistischen Untersuchung des trainingsspezifischen Einflusses auf die TMK im unstimulierten Versuch konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden. Die 60minütige Belastung bei 80 % IAS induzierte bei der Trainingsgruppe im Vortest eine signifikante (minimal  $p \leq 0,05$ ) Erhöhung der % CD41 positiven Monozyten um 21 % und bei der Kontrollgruppe um 44 %. Im Nachtest konnten bei der Trainingsgruppe keine signifikanten Veränderungen der TMK nach dem Belastungstest nachgewiesen werden. Bei der Kontrollgruppe kam es im Nachtest wiederholt zu einem signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Anstieg der TMK um 28 % (Abbildung 25b).

Das Training zeigte auch auf die Bildung der TLyK keinen signifikanten Einfluss im Vergleich zwischen den beiden Gruppen und innerhalb der Gruppe von VT zu NT. Im Vortest zeigten die % CD41 positiven Lymphozyten nach der moderaten Fahrradbelastung eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung um 49 % bei der Trainingsgruppe und um 51 % bei der Kontrollgruppe. Auch nach der 12wöchigen Trainings- bzw. Kontrollphase konnte ein geringerer, aber signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der TLyK um 25 % (TR) bzw. 24 % (KO) nach der körperlichen Belastung beobachtet werden (Abbildung 25c).

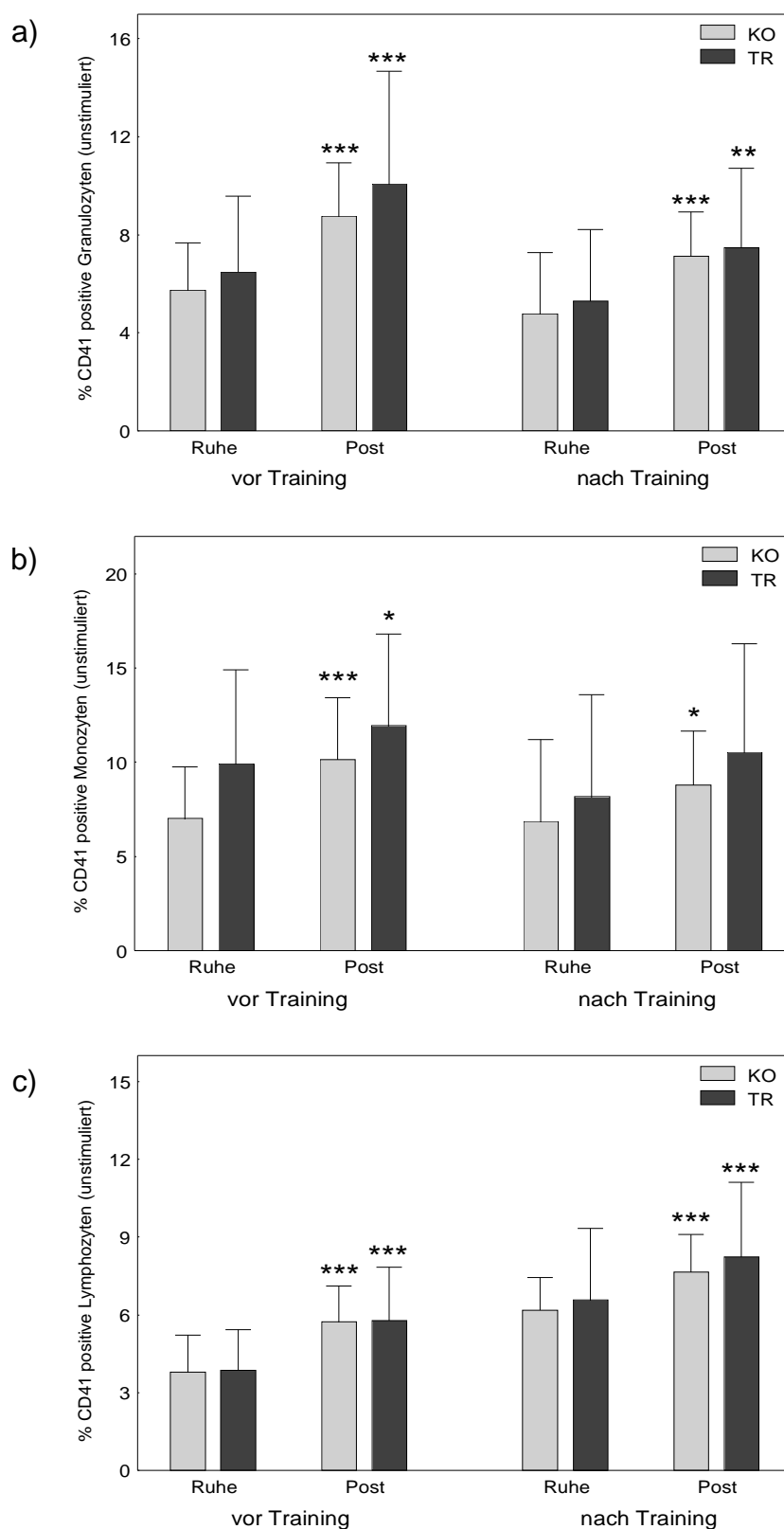
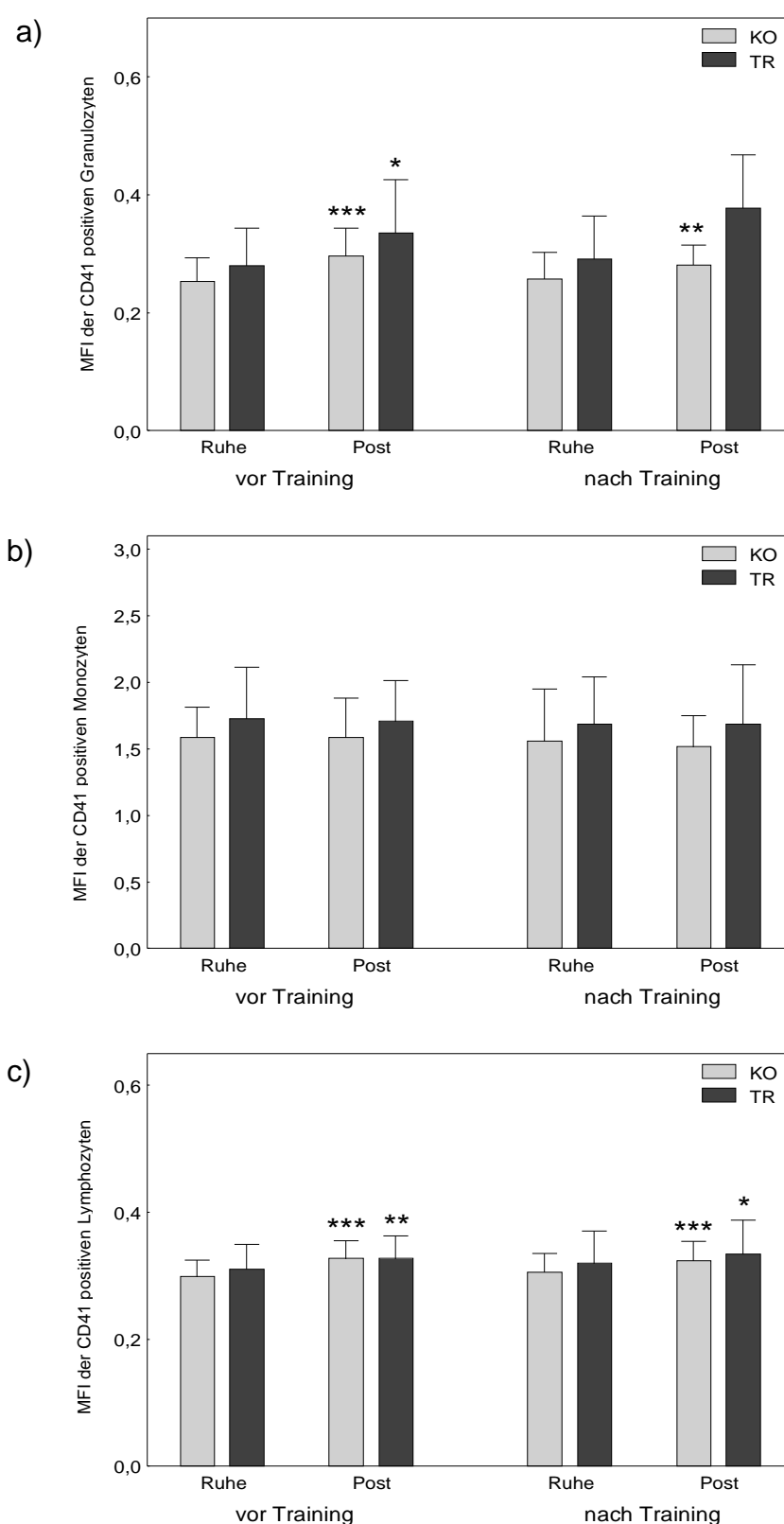


Abbildung 25: % CD41 positive Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), unstimuliert, vor und nach einem 12wöchigem Training; vor und nach moderater Belastung bei Trainingsgruppe (TR) und Kontrollgruppe (KO), MW  $\pm$  Stabw., \*\*\* $p \leq 0,001$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \* $p \leq 0,05$  im Verlauf

Bei der Betrachtung der mittleren Fluoreszenzintensität (MFI) konnte im unstimulierten Versuch des Vortestes eine signifikante (minimal  $p \leq 0,05$ ) Zunahme der TGK um 20 % (TR) bzw. um 16 % (KO) nach der 60minütigen Fahrradbelastung nachgewiesen werden. Im Nachtest nach 12 Wochen Training kam es bei der Trainingsgruppe zu keiner signifikanten Veränderung nach der moderaten Belastung. Bei der Kontrollgruppe war ein belastungsinduzierter signifikanter ( $p \leq 0,01$ ) Anstieg der MFI der TGK um 9 % im Nachtest zu verzeichnen. Die statistische Überprüfung des Trainingseinflusses brachte bei der Auswertung der MFI der TGK keinen Erfolg (Abbildung 26a).

Die moderate Belastung hatte bei beiden Gruppen sowohl im Vortest, als auch im Nachtest keine signifikanten Veränderungen der MFI der TMK im unstimulierten Ansatz zur Folge (Abbildung 26b). Dementsprechend waren auch bei der statistischen Analyse des trainingsspezifischen Einflusses auf die MFI der TMK im unstimulierten Versuch keine Unterschiede zwischen Trainingsgruppe und Kontrollgruppe nachzuweisen.

Die MFI der TLyK erhöhte sich im Vortest signifikant (minimal  $p \leq 0,01$ ) um 5 % bei der Trainingsgruppe und um 9 % bei der Kontrollgruppe nach der moderaten Belastung. Auch im Nachtest konnte ein signifikanter (minimal  $p \leq 0,05$ ) Anstieg der MFI der TLyK um 4 % (TR) bzw. 6 % (KO) nach der körperlichen Belastung bewiesen werden (Abbildung 26c). Das Training zeigte auch auf die MFI der TLyK im unstimulierten Versuch keinen signifikanten Einfluss, weder innerhalb der Gruppe (VT zu NT) noch im Vergleich zwischen den beiden Gruppen.

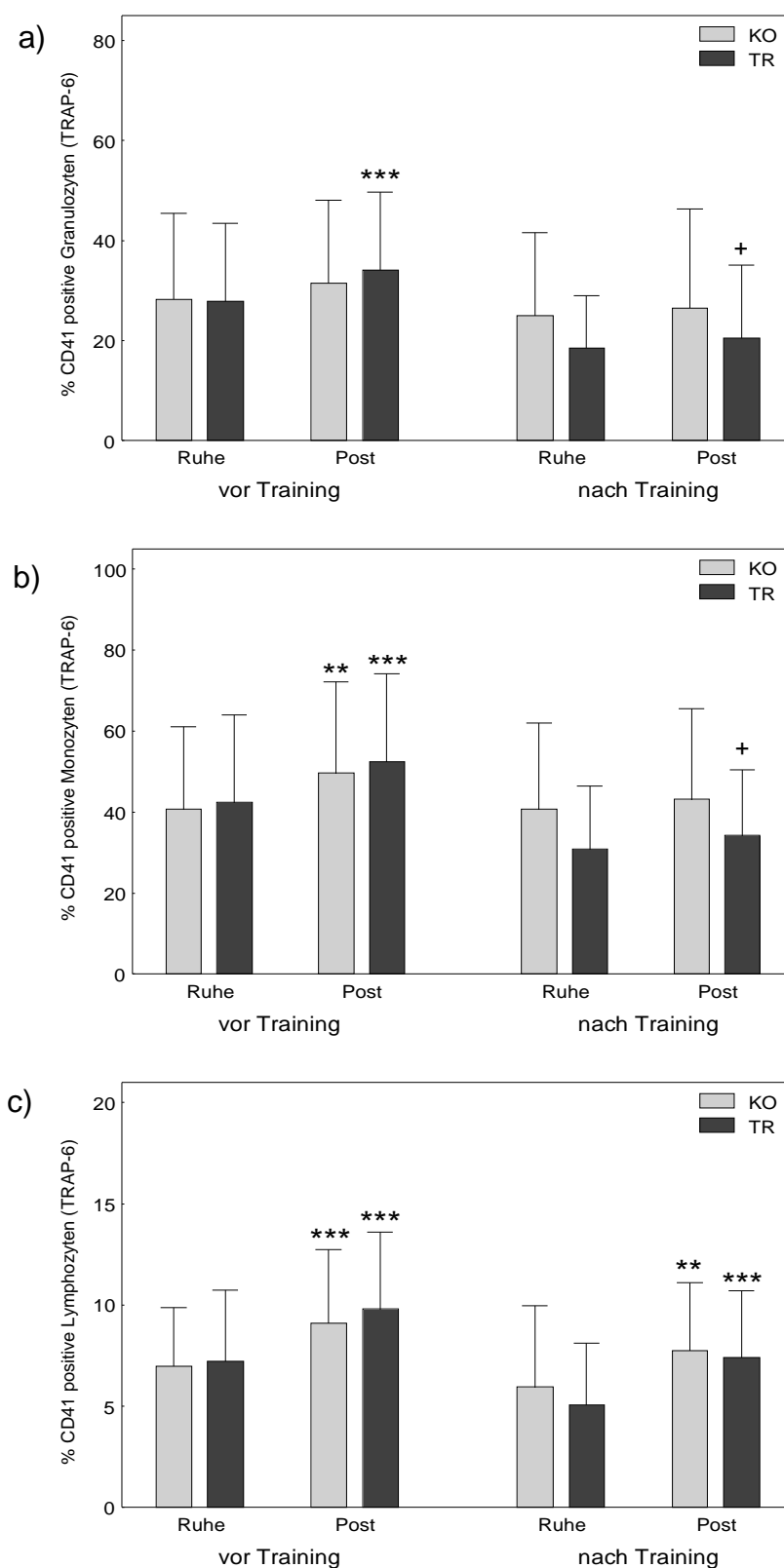


**Abbildung 26: MFI der Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), unstimuliert, vor und nach einem 12wöchigem Training; vor und nach moderater Belastung bei Trainingsgruppe (TR) und Kontrollgruppe (KO), MW  $\pm$  Stabw., \*\*\*p $\leq$ 0,001; \*\*p $\leq$ 0,01; \*p $\leq$ 0,05 im Verlauf**

Die Auswertung der % CD41 positiven Granulozyten (TGK) ergab im Stimulationsversuch mit TRAP-6 vor der 12wöchigen Trainingsphase einen belastungsinduzierten signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg um 22 % bei der Trainingsgruppe. Der leichte Anstieg um 11 % der TRAP-6 stimulierten TGK bei der Kontrollgruppe im Vortest war nicht signifikant. Nach der Trainings- bzw. Kontrollphase konnte bei beiden Gruppen keine signifikante Erhöhung der TRAP-6 stimulierten TGK nach der moderaten Belastung festgestellt werden (Abbildung 27a). Die Untersuchung des Trainingseinflusses auf die Bildung der TGK erbrachte auch im Stimulationsversuch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen den beiden Gruppen. Innerhalb der Trainingsgruppe war ein signifikanter ( $p \leq 0,05$ ) Unterschied von den belastungsinduzierten Veränderungen von VT zu NT nachzuweisen.

Die 60minütige Belastung bei 80 % IAS induzierte bei der Trainingsgruppe im Vortest eine signifikante (minimal  $p \leq 0,01$ ) Erhöhung der TRAP-6 stimulierten CD41 positiven Monozyten um 23 % und bei der Kontrollgruppe um 22 %. Im Nachtest konnten weder bei der Trainingsgruppe noch bei der Kontrollgruppe signifikante Veränderungen der TMK des Stimulationsversuches nach der Belastung nachgewiesen werden. In der Trainingsgruppe kam es nach der 12wöchigen Trainingsphase zu einer geringeren Bildung der stimulierten TMK, was einen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Unterschied zwischen VT und NT ausmacht (Abbildung 27b). Bei der statistischen Untersuchung des trainingsspezifischen Einflusses auf die TMK der TRAP-6 stimulierten Versuche konnten jedoch trotz einer sichtbaren Tendenz keine gesicherten statistischen ( $p = 0,073$ ) Unterschiede zwischen TR und KO festgestellt werden.

Die mit TRAP-6 stimulierten CD41 positiven Lymphozyten zeigten im Vortest nach der Fahrradbelastung eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung um 35 % bei der Trainingsgruppe und um 30 % bei der Kontrollgruppe. Auch nach der 12wöchigen Trainings- bzw. Kontrollphase konnte ein signifikanter (minimal  $p \leq 0,01$ ) Anstieg der TLyK im Stimulationsversuch um 46 % (TR) bzw. 30 % (KO) nach der körperlichen Belastung beobachtet werden (Abbildung 27c). Das Training zeigte auf die Bildung der TRAP-6 stimulierten TLyK keinen signifikanten Einfluss, weder innerhalb der Gruppe (VT zu NT) noch im Vergleich zwischen den beiden Gruppen.



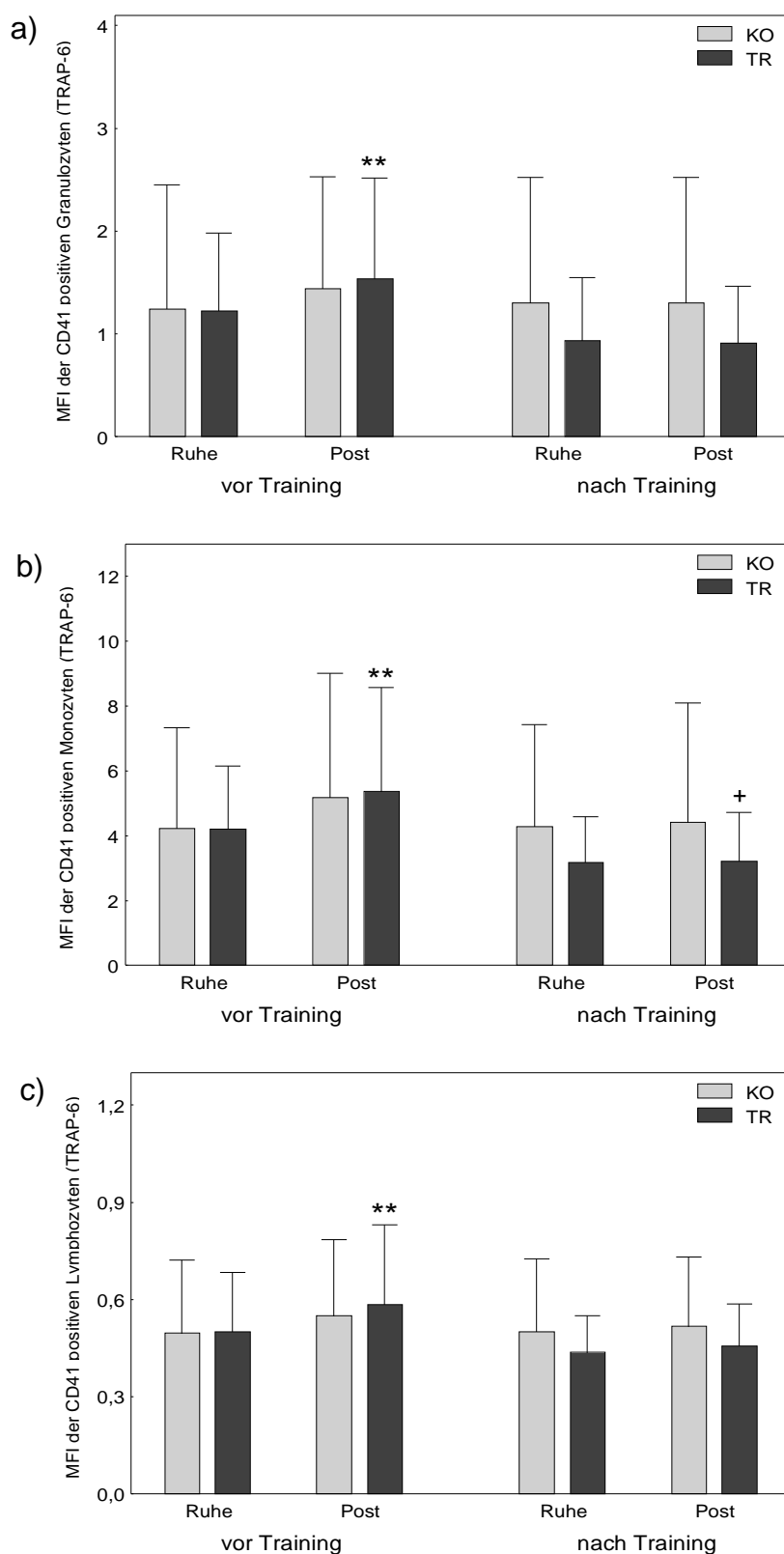
**Abbildung 27: % CD41 positive Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), TRAP-6 stimuliert, vor und nach einem 12wöchigem Training; vor und nach moderater Belastung bei Trainingsgruppe (TR) und Kontrollgruppe (KO), MW ± Stabw., \*\*\*p<0,001; \*\*p<0,01 im Verlauf, + p<0,05 VT zu NT bei TR**



Die MFI der CD41 positiven Granulozyten ergab im Stimulationsversuch mit TRAP-6 im Vortest einen belastungsinduzierten signifikanten ( $p \leq 0,01$ ) Anstieg um 25 % bei der Trainingsgruppe. Nach der Trainingszeit konnten bei der Trainingsgruppe keine signifikanten Veränderungen der MFI der TGK (TRAP-6 stimuliert) nach der moderaten Belastung nachgewiesen werden. Bei der Kontrollgruppe konnten sowohl im Vortest, wie auch im Nachtest keine belastungsinduzierten signifikanten Veränderungen der MFI der TRAP-6 stimulierten TGK festgestellt werden (Abbildung 28a). Die statistische Analyse, ob das 12wöchigen Trainings die MFI der TGK im Stimulationsversuch mit TRAP-6 beeinflusst, erbrachte keine signifikanten Unterschiede weder innerhalb der Gruppe (VT zu NT) noch im Vergleich zwischen den beiden Gruppen.

Die MFI der TRAP-6 stimulierten CD41 positiven Monozyten erhöhte sich im Vortest nach der Fahrradbelastung signifikant ( $p \leq 0,01$ ) um 27 % bei der Trainingsgruppe. Bei der Kontrollgruppe konnten im Vortest keine Veränderungen der MFI der TMK im Stimulationsversuch mit TRAP-6 nach der moderaten Belastung beobachtet werden. Im Nachtest konnten weder bei der Trainingsgruppe noch bei der Kontrollgruppe signifikante Veränderungen der MFI der TMK des Stimulationsversuches mit TRAP-6 nach der Belastung nachgewiesen werden (Abbildung 28b). Das Training hatte auf die MFI der TMK im Stimulationsversuch einen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Einfluss bei der Trainingsgruppe im Vergleich von den belastungsinduzierten Veränderungen von VT zu NT, jedoch nicht im Vergleich zwischen den beiden Gruppen TR und KO.

Bei der Trainingsgruppe erhöhte sich die MFI der TLyK des TRAP-6 stimulierten Versuches im Vortest signifikant ( $p \leq 0,01$ ) um 17% nach dem Belastungstest. Im Nachtest kam es zu keiner belastungsinduzierten signifikanten Änderung der MFI der TLyK des TRAP-6 stimulierten Versuches bei der Trainingsgruppe. Die moderate Belastung hatte bei der Kontrollgruppe sowohl im Vortest, als auch im Nachtest keine signifikanten Veränderungen der MFI der TLyK im TRAP-6 stimulierten Ansatz zur Folge (Abbildung 28c). Auch bei der statistischen Analyse des trainingsspezifischen Einflusses auf die MFI der TLyK im TRAP-6 stimulierten Versuch waren keine Unterschiede zu finden.



**Abbildung 28: MFI der Thrombozyten-Granulozyten Konjugate (TGK), Thrombozyten-Monozyten Konjugate (TMK) und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugate (TLyK), TRAP-6 stimuliert, vor und nach einem 12wöchigem Training; vor und nach moderater Belastung bei Trainingsgruppe (TR) und Kontrollgruppe (KO), MW  $\pm$  Stabw., \*\* $p \leq 0,01$  im Verlauf; +  $p \leq 0,05$  VT zu NT bei TR**

Das 12wöchige moderate Ausdauertraining hatte keinen Einfluss auf die absoluten TLK sowohl im unstimulierten, wie auch im stimulierten Versuch. Es konnten aber bei beiden Gruppen TR und KO belastungsinduzierte signifikante Veränderungen der absoluten TLK in allen Versuchen beobachtet werden. Bei der Trainingsgruppe zeigte sich im Vortest bei den absoluten TKG in der unstimulierten Probe ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg von 109 % bzw. in der TRAP-6 stimulierten Probe um 70 %. Im Nachtest induzierte die Belastung eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung der absoluten TKG um 93 % (unstimuliert) bzw. um 53 % (TRAP-6 stimuliert). Bei der Kontrollgruppe stiegen die absoluten TKG nach der moderaten Belastung im Vortest signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 146 % (unstimuliert) bzw. um 85 % (TRAP-6 stimuliert) und im Nachtest um 109 % (unstimuliert) bzw. um 52 % (TRAP-6 stimuliert). Die absoluten TMK erhöhten sich belastungsinduziert im unstimulierten Versuch des Vortestes um 49 % (TR) bzw. 96 % (KO) und im Stimulationsversuch mit TRAP-6 um 58 % (TR) bzw. 85 % (KO, alles  $p \leq 0,001$ ). Im Nachtest konnte nach der moderaten Belastung im unstimulierten Versuch ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg von 33 % (TR) bzw. 32 % (KO) und im TRAP-6 stimulierten Versuch um 8 % (TR) bzw. 6 % (KO) nachgewiesen werden. Die absoluten TLyK erhöhten sich im Vortest nach der Belastung im unstimulierten Versuch signifikant ( $p \leq 0,001$ ) um 152 % (TR) bzw. um 168 % (KO) und im Stimulationsversuch um 122 % (TR) bzw. 153 % (KO). Im Nachtest induzierte die Belastungsintervention in der unstimulierten Probe einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Zuwachs der absoluten TLyK um 111 % (TR) bzw. 121 % (KO) und im Stimulationsversuch um 136 % (TR) bzw. 142 % (KO, Tabelle 30).

**Tabelle 30: absolute TLK/ $\mu$ l vor (A) und nach (B) 60 minütiger Fahrradbelastung im Vortest (VT) bzw. im Nachtest (NT) bei einer Trainingsgruppe (TR) und einer Kontrollgruppe (KO), MW  $\pm$  SD, \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf, +  $p \leq 0,05$  VT zu NT**

TLK <sub>abs</sub> / $\mu$ l			unstimuliert			TRAP-6 stimuliert		
			TKG <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TMK <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TLyK <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TKG <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TMK <sub>abs</sub> / $\mu$ l	TLyK <sub>abs</sub> / $\mu$ l
TR	VT	A	201 $\pm$ 135	39 $\pm$ 26	56 $\pm$ 28	836 $\pm$ 555	170 $\pm$ 124	108 $\pm$ 59
		B	420 $\pm$ 223***	58 $\pm$ 35***	141 $\pm$ 53***	1419 $\pm$ 762***	269 $\pm$ 172***	240 $\pm$ 108***
	NT	A	152 $\pm$ 104	30 $\pm$ 22	101 $\pm$ 50	544 $\pm$ 374	129 $\pm$ 123	81 $\pm$ 53
		B	294 $\pm$ 164***	40 $\pm$ 30***	213 $\pm$ 78***	835 $\pm$ 554***	139 $\pm$ 128***+	191 $\pm$ 88***
KO	VT	A	157 $\pm$ 56	25 $\pm$ 20	65 $\pm$ 33	756 $\pm$ 500	129 $\pm$ 74	111 $\pm$ 54
		B	386 $\pm$ 165***	49 $\pm$ 35***	174 $\pm$ 72***	1400 $\pm$ 940***	239 $\pm$ 165***	281 $\pm$ 176***
	NT	A	141 $\pm$ 89	28 $\pm$ 20	103 $\pm$ 45	707 $\pm$ 515	160 $\pm$ 104	92 $\pm$ 63
		B	295 $\pm$ 101***	37 $\pm$ 17***	228 $\pm$ 91***	1072 $\pm$ 722***	170 $\pm$ 109***	223 $\pm$ 112***

## 4.5 Zusammenfassender Überblick der Ergebnisse

In den folgenden Tabellen 31, 32 und 33 sind die zentralen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammengefasst.

**Tabelle 31: Zusammenfassung der Ergebnisse % CD41 positive Leukozyten (TLK II), \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf Ruhe zu post; #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$  im Vergleich 80% zu 100%, §  $p \leq 0,05$ ; §§  $p \leq 0,01$  im Vergleich junge (JU) zu alte (AL) Probanden; +  $p \leq 0,05$  im Vergleich VT zu NT; ↑ Anstieg in %, ↔ keine Veränderungen, ust = unstimuliert; trap = TRAP-6 stimuliert**

%pZ		TLK II-A		TLK II-B		TLK II-C			
						VT		NT	
		80%	100%	JU	AL	KO	TR	KO	TR
TGK	ust	54 ↑***	71 ↑***##	45 ↑***	38 ↑***	53 ↑***	55 ↑***	49 ↑***	41 ↑**
	trap	26 ↑***	72 ↑***##	24 ↑**	15 ↑**	↔	22 ↑***	↔	↔ +
TMK	ust	51 ↑***	68 ↑***	46 ↑***	21 ↑***§	44 ↑***	21 ↑*	28 ↑*	↔
	trap	29 ↑***	65 ↑***##	25 ↑***	25 ↑***	22 ↑**	23 ↑***	↔	↔ +
TLyK	ust	50 ↑***	70 ↑***##	48 ↑***	22 ↑***§§	51 ↑***	49 ↑***	24 ↑***	25 ↑***
	trap	41 ↑***	67 ↑***##	38 ↑***	25 ↑***	30 ↑***	35 ↑***	30 ↑**	46 ↑***

**Tabelle 32: Zusammenfassung der Ergebnisse MFI der TLK (TLK II), \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf Ruhe zu post; #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$  im Vergleich 80% zu 100%, §  $p \leq 0,05$  im Vergleich junge (JU) zu alte (AL) Probanden; +  $p \leq 0,05$  im Vergleich VT zu NT, ↑ Anstieg in %, ↔ keine Veränderungen, ust = unstimuliert; trap = TRAP-6 stimuliert**

MFI		TLK II-A		TLK II-B		TLK II-C			
						VT		NT	
		80%	100%	JU	AL	KO	TR	KO	TR
TGK	ust	16 ↑***	28 ↑***#	12 ↑***	8 ↑***	16 ↑***	20 ↑*	9 ↑*	↔
	trap	26 ↑***	76 ↑***#	23 ↑**	22 ↑**§	↔	25 ↑**	↔	↔
TMK	ust	↔	↔	↔	↔ §	↔	↔	↔	↔
	trap	21 ↑***	68 ↑***#	18 ↑**	28 ↑**	↔	27 ↑**	↔	↔ +
TLyK	ust	8 ↑***	15 ↑***##	7 ↑***	6 ↑***	9 ↑***	5 ↑**	6 ↑***	4 ↑*
	trap	15 ↑***	35 ↑***#	13 ↑***	15 ↑***	↔	17 ↑**	↔	↔

**Tabelle 33: Zusammenfassung der Ergebnisse der absoluten TLK/μl (TLK II), \*\*\*  $p \leq 0,001$  im Verlauf Ruhe zu post; #  $p \leq 0,05$ ; ##  $p \leq 0,01$ ; ###  $p \leq 0,001$  im Vergleich 80% zu 100%, +  $p \leq 0,05$  im Vergleich VT zu NT, ↑ Anstieg in %, ust = unstimuliert; trap = TRAP-6 stimuliert**

TLK <sub>abs</sub> /μl		TLK II-A		TLK II-B		TLK II-C			
						VT		NT	
		80%	100%	JU	AL	KO	TR	KO	TR
TGK <sub>abs</sub> /μl	ust	110 ↑***	133 ↑***#	97 ↑***	113 ↑***	146 ↑***	109 ↑***	109 ↑***	93 ↑***
	trap	74 ↑***	135 ↑***##	71 ↑***	78 ↑***	85 ↑***	70 ↑***	52 ↑***	53 ↑***
TMK <sub>abs</sub> /μl	ust	90 ↑***	132 ↑***#	95 ↑***	79 ↑***	96 ↑***	49 ↑***	32 ↑***	33 ↑***
	trap	67 ↑***	125 ↑***##	65 ↑***	80 ↑***	85 ↑***	58 ↑***	6 ↑***	8 ↑***
TLyK <sub>abs</sub> /μl	ust	139 ↑***	212 ↑***###	136 ↑***	127 ↑***	168 ↑***	152 ↑***	121 ↑***	111 ↑***
	trap	116 ↑***	205 ↑***###	122 ↑***	151 ↑***	153 ↑***	122 ↑***	142 ↑***	136 ↑***+

## 5 Diskussion

Im Zuge der Arteriogenese kommt es neben der Aktivierung von Thrombozyten ebenfalls zu einer Aktivierung des inflammatorischen Systems. Innerhalb dieser Prozesse können Thrombozyten und Leukozyten über Adhäsionsmoleküle miteinander kommunizieren und sich dabei in ihrer Aktivierung gegenseitig verstärken. Hierdurch kommt es zur Progression arteriosklerotischer Veränderungen mit späterer möglicher Ruptur der arteriosklerotischen Plaque und in Folge zu einer akuten Thrombusbildung mit Gefäßverschluss. Thrombozyten-Leukozyten Konjugate werden deshalb als früher Marker solcher kardiovaskulären Komplikationen beschrieben. Körperlicher Belastung wird je nach Trainingszustand, Alter, Belastungsintensität und –dauer eine präventive Wirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen zugeschrieben. Ziel der vorliegenden Studien sollte die Untersuchung der belastungs– und trainingsinduzierten Veränderungen der Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung sein. Dabei wurde anfangs die flowzytometrische Methode der TLK Bestimmung etabliert (Teilstudie TLK I). Aufbauend auf diese Ergebnisse wurde die Methode weiterentwickelt. Mit Einsatz eines zusätzlichen Antikörpers konnten die Thrombozyten-Konjugate mit den Leukozytensubpopulationen bestimmt werden. Dabei wurde im Rahmen der zweiten Teilstudie TLK II erstmals der Einfluss der Belastungsintensität (TLK II-A), des Alters (TLK II-B) und eines 12wöchigen moderaten Ausdauertrainings bei Untrainierten (TLK II-C) auf die Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung untersucht.

### 5.1 Methodenetablierung

Die flowzytometrische Messung der Thrombozytenaktivität mit Hilfe der Bestimmung des Glykoproteins P-Selektin gilt als „goldener Standard“ (Michelson et al. 2001). Jedoch kann diese Analyse das Ausmaß der gesamten Thrombozytenaktivierung unterschätzen, da ein erheblicher Teil der aktivierten Thrombozyten an Endothelzellen oder zirkulierende Leukozyten adhäriert. Aufgrund dessen stellt die Messung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate eine sehr gute Erweiterung der Thrombozytendiagnostik dar und gilt heute schon als sensitiverer Nachweis der Thrombozytenaktivität, als die Messung des P-Selektins auf der Thrombozytenoberfläche allein (Michelson et al. 2001). In der vorliegenden Studie wurde die

Detektion der Leukozytenpopulation im Vollblut über die Darstellung der Seitwärtsstreulichteigenschaften gegen die Anbindung an den Leukozyten-spezifischen Antikörper CD45 erzielt. CD45-Antigen ist ein einkettiges Membranprotein und befindet sich auf der Oberfläche aller Leukozyten; dabei auf Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten, Monozyten, basophilen Granulozyten und neutrophilen Granulozyten in entsprechend absteigenden Konzentration (Hilberg 2005). Auf Erythrozyten und Thrombozyten kommt CD45-Antigen nicht vor. Um die Thrombozyten-Leukozyten Konjugate zu analysieren, wurde dann der Thrombozyten-spezifische Antikörper CD41 eingesetzt. CD41-Antigen (GP IIb) ist ein transmembranes Glykoprotein mit 2 Ketten: GP IIb $\alpha$  und GP IIb $\beta$ , die über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Zusammen mit CD61 (GP IIIa) bildet CD41 den GP IIb/IIIa-Komplex (Fibrinogenrezeptor). Durch die Antikörper-Kombination CD45 / CD41 wurde gemessen, wie viele der Leukozyten CD41 positiv sind und damit Thrombozyten bzw. thrombozytäre Bestandteile auf deren Oberfläche gebunden sind (Li et al. 1997 und 1999, Hagberg und Lyberg 2000). Damit kann man nicht ausschließen, dass auch thrombozytäre Mikropartikel auf Leukozyten detektiert werden. Um im nächsten Schritt die Sensitivität der TLK-Bestimmung zu erhöhen wurde das Protokoll zur flowzytometrischen Messung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate für die Teilstudie TLK II weiterentwickelt. Durch die erweiterte Zugabe des Antikörpers CD14 konnten die Leukozytensubpopulationen differenziert werden. CD14-Antigen wird stark auf Monozyten und sehr schwach auf neutrophilen Granulozyten und B-Lymphozyten exprimiert. Damit kann man die Monozyten eindeutig identifizieren. Weiterhin wurde noch ein Stimulationsversuch mit dem Thrombozytenagonisten TRAP-6 hinzugefügt, um die Reaktivität der TLK zu überprüfen. TRAP-6 hat sich neben ADP, Kollagen, Epinephrin und Thrombin als wirksamer und bei vergleichbaren Dosen stärkster Stimulator zur Überprüfung der Thrombozytenreaktivität erwiesen. Die Detektion der Leukozytenpopulation erfolgte über die Darstellung der Seitwärtsstreulichteigenschaften gegen die Anbindung an den Leukozyten-spezifischen Antikörper CD45. Die Differenzierung der Leukozytensubpopulationen wurde über die Kombination der Antikörper CD45 gegen CD14 erreicht. Um die Thrombozyten-Leukozyten Konjugate zu detektieren, wurde der Thrombozyten-Antikörper CD41 genutzt. Durch diese Kombination der Antikörper können jeweils diejenigen Leukozytensubpopulationen identifiziert werden, auf deren Oberfläche Thrombozyten bzw. thrombozytäre Bestandteile lokalisiert sind.

In der vorliegenden Studie wurde die flowzytometrische Messung im Vollblut vorgenommen. Als Antikoagulanzen wurde 3,8 %ige Natriumzitratlösung mit dem Vollblut in einem Verhältnis von 1:10 vermischt. Die Vollblutmethode ist im Gegensatz zu anderen Methoden der Thrombozytenuntersuchung, wie z.B. in Plättchenreichem Plasma (PRP) oder gewaschenen Thrombozyten, die bevorzugte Variante, um die Entwicklung von Artefakten zu begrenzen. Des Weiteren wurde auf eine Fixierung der Proben verzichtet, da es im Rahmen der Studie zur sofortigen Weiterverarbeitung und Messung innerhalb von 30 Minuten kam. Durch Fixiermedien wie PFA kann es zu geringen, aber zu systemischen Aktivierungen der Thrombozyten kommen. Dies wurde in Vorstudien nachgewiesen und publiziert (Schmidt et al. 2003).

## ***5.2 Standardisierte Ausdauerbelastung und die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten***

Ziel der ersten Teilstudie war es, den Einfluss einer submaximalen, körperlichen Ausdauerbelastung auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate mit Hilfe der Flowzytometrie zu untersuchen. Dazu führten 15 gesunde, männliche, gut trainierte Nichtraucher (maximale Sauerstoffaufnahme:  $4388 \pm 528$  ml/min) einen Belastungstest auf dem Laufband bei einer Leistung von 90 % IAS (3,03 m/s) durch. Dabei betrug die Laktatkonzentration vor dem Test  $1,4 \pm 0,3$  mmol/l und nach dem Test  $3,0 \pm 1,9$  mmol/l. Aus den Leistungsdaten kann geschlossen werden, dass es sich um mäßig bis gut trainierte Probanden handelte.

In der Teilstudie TLK I konnte eine belastungsinduzierte Thrombozytose bzw. Leukozytose nachgewiesen werden. Eine Erhöhung der Thrombozyten- und Leukozytenkonzentration erhöht auch die Wahrscheinlichkeit Konjugate zu bilden. Mit dem Thema der belastungsinduzierten Thrombozytose haben sich schon seit über 40 Jahren mehrere Arbeitsgruppen beschäftigt (Sarajas et al. 1961, Dawson und Ogston 1969). Es wurden Anstiege der Thrombozytenkonzentration in Abhängigkeit von Belastungsintensität – und -dauer von 18 – 80 % gezeigt (Borey & Santoro 1988, El-Sayed et al. 2000, Wang et al. 1994). Warlow und Ogston beschrieben schon 1974, dass sich die belastungsinduzierte Thrombozytose aufgrund der Freisetzungsgeschwindigkeit nicht über eine Neubildung begründen lässt. Ein Teil der Thrombozyten ist in der Milz lokalisiert und kann bei Bedarf von

dort aus über eine  $\alpha$ -adrenerge Vermittlung immobilisiert werden (Wadenvik & Kutti 1987). Es kann aber auch in kleinerem Maße zu einer Freisetzung aus der Leber und der Lunge kommen (Jensen et al. 1984, Bourey & Santoro 1988). Als Ursache einer belastungsinduzierten Thrombozytose werden die ansteigende Katecholamin-ausschüttung und die Erhöhung des Scherstress im Gefäß gesehen. Die Katecholamine können dabei direkt auf die zirkulierenden Thrombozyten wirken oder die endotheliale Synthese von Eicosanoiden bzw.  $\text{PGI}_2$  hemmen (Anfossi & Trovati 1996). In früheren Arbeiten von Hilberg et al. (2003) konnten nach einem maximalen Laufband- bzw. Fahrradstufentest Anstiege der AdrenalinKonzentration um 372 % bzw. 515 % und der NoradrenalinKonzentration um 1133 % bzw. 861 % nachgewiesen werden.

Körperliche Belastung führt in Abhängigkeit von der Intensität und der Dauer zu qualitativen und quantitativen Veränderungen zahlreicher Immunzellen, wobei es zu einer Mobilisierung von verschiedenen Leukozytensubpopulationen in die Blutzirkulation kommt. Dabei induziert körperliche Belastung einen hormonell bedingten Anstieg der Leukozyten, welcher durch einen biphasischen Verlauf gekennzeichnet ist. Dabei kommt es kurz nach Beginn der bis zu 2stündigen Belastung zur sofortigen katecholaminbedingten Leukozytose, gefolgt von einem steilen Leukozytenabfall in der unmittelbaren Nachbelastungsphase und letztendlich zu einer um ca. 30 min verzögerten Kortisol bedingten Leukozytose, die ihren Höhepunkt zwischen der 2. und 4. Nachbelastungsstunde findet (Gabriel & Kindermann 1998). Der Plasmavolumenverschiebung werden dabei nur bis zu 15 % des Anstieges zugeschrieben. Die Lymphozyten, welche eine hohe LFA-1 (Zell-Zell Adhäsionsrezeptor) Dichte besitzen, steigen nach Belastungsbeginn am stärksten an. Ebenfalls erhöhte Konzentrationen weisen NK-Zellen, T-Zellen und reife Monozyten auf. Weniger stark steigen die B- und T-Helfer Lymphozyten, reguläre Monozyten und Granulozyten während der Belastung an. Gabriel et al. (1992) untersuchte den Einfluss einer Ausdauerbelastung unterschiedlicher Intensitäten (85 und 100 % IAS) auf die zirkulierenden Leukozyten und deren Subpopulationen. Die Resultate zeigen eine Abhängigkeit von der Belastungsintensität von Granulozyten und  $\text{CD } 16^+$  und  $\text{CD } 8^+$  positiven Lymphozyten. Der Anstieg der Granulozyten ist teilweise mit dem Anstieg des Kortisols zu erklären. Die Erhöhung der Lymphozyten korrelierte nicht mit den Anstiegen der Katecholamine.



Die Ergebnisse des Studienabschnittes TLK I zeigten, dass eine ausdauernde submaximale Laufbandbelastung von 90% IAS einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der relativen und absoluten CD41 positiven Leukozyten, sowohl in der Auswertung der % positiven Zellen, als auch bei der Betrachtung der mittleren Fluoreszenzintensität, zur Folge hat. Diese belastungsinduzierte Erhöhung der TLK nivellierte sich nach 2 Stunden.

Vergleichbare Studien, die sich mit dem Einfluss einer submaximalen Ausdauerbelastung auf die Bildung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate bei Gesunden beschäftigen, liegen zum heutigen Zeitpunkt nicht vor. Mit Hilfe eines anderen Belastungsmodells, aber ebenfalls flowzytometrisch, untersuchten Perneby et al. (2004) und Li et al. (1999) die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten bei gesunden, gut trainierten Nichtraucher. Beide Arbeitsgruppen benutzten einen Fahrradergometerstufentest mit einem Beginn bei einer Leistung von 30W und einem Inkrement von 10W/min bis zur subjektiven Erschöpfung. Dabei wurde vor und nach der Belastung Blut abgenommen. Beide Arbeitsgruppen wiesen eine belastungsinduzierte signifikante Zunahme der TLK inklusive der Subpopulationen nach. Sie unternahmen auch einen Stimulationsversuch mit ADP und Thrombin und in beiden Fällen waren belastungsinduzierte Zunahmen der TLK im Stimulationsversuch nachzuweisen. Beide Autoren beschreiben weiterhin eine belastungsinduzierte signifikante Zunahme der Thrombozyten-Thrombozyten Aggregate, was ebenfalls als Ausdruck einer Thrombozytenaktivierung gedeutet werden kann. Außerdem wurde ein Anstieg der Thrombozytenaktivität (CD62P-Expression) und der Thrombozytenreaktivität (CD62P Expression im Stimulationsversuch mit Thrombin und ADP) nach der stufenförmigen Maximalbelastung beobachtet (Li et al. 1999). Methodisch nicht ganz einwandfrei ist die Fixierung der Thrombozyten mit Formaldehyd, was nachweislich eine systematische Aktivierung induziert (Schmidt et al. 2003). Innerhalb der vorliegenden Studie wurden zusätzlich die Thrombozytenaktivität bzw. -reaktivität gemessen (Hilberg et al. 2002). Die Thrombozytenaktivität zeigte keine Veränderungen, aber die Thrombozytenreaktivität im Stimulationsversuch mit TRAP-6 war erhöht. Es wurde geschlussfolgert, dass diese Art der submaximalen Belastung einen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion besitzt, sich dies aber nicht in einer Hyperkoagulabilität äußert. Möckel et al. (2001) konnten ebenfalls erhöhte P-Selektin Expressionen als Ausdruck einer Thrombozytenaktivierung bei gesunden, trainierten Probanden nach einem Triathlon

beobachteten. Metha et al. (1982), Tanaguchi et al. (1984) und Mant et al. (1984) beobachteten keine Veränderungen der Thrombozytenaggregation nach einer submaximalen körperlichen Belastung. Zu einem Anstieg der Thrombozytenaggregabilität kam es nach Maximalbelastungen (Ohri et al. 1983, Davis et al. 1990). In einer weiteren Studie untersuchten Hilberg et al. (2003) den Einfluss einer submaximalen 45minütigen Fahrradbelastung bei 90% IAS auf die Bildung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung bei Diabetikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dabei konnte sowohl in der Diabetikergruppe als auch in der Kontrollgruppe eine belastungsinduzierte Zunahme der TLK nachgewiesen werden. Als eine der bedeutendsten Ursachen der belastungsinduzierten Thrombozytenaktivierung wird eine  $\alpha_2$ -adrenerge Stimulation durch Katecholamine gesehen. Zusätzlich erhöhen körperliche Belastungen die  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptordichte auf der Thrombozytenoberfläche (Wang und Cheng 1999). Unter Katecholaminen fasst man Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin zusammen (Thews et al. 1991). Das im Blut zirkulierende Noradrenalin stammt zu 95 % aus den postganglionären sympathischen Nervenfasern und zu 5 % aus dem Nebennierenmark und spiegelt deshalb die Aktivität des Sympathikus wieder. 95 % des im Blut zirkulierenden Adrenalins wird in der Nebennierenrinde gebildet und reflektiert damit die Aktivität des adrenergen Systems. Katecholamine sind an einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen beteiligt, beispielsweise die Steigerung des Herzminutenvolumens, eine Umverteilung zugunsten der arbeitenden Skelettmuskulatur, eine schnelle Mobilisierung der Energiebereitstellung und damit eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit (Strobel 2002). Durch körperliche Aktivität werden die Katecholaminfreisetzung und die Rezeptordichte auf den Zielzellen beeinflusst. Sie haben dabei die Funktion, die Wirkungen des sympathoadrenergen Systems zu vermitteln. Diese Wirkungsvermittlung von Adrenalin und Noradrenalin erfolgt mit unterschiedlicher Affinität über  $\alpha_1$  -,  $\alpha_2$  -,  $\beta_1$  -,  $\beta_2$  - und  $\beta_3$ -Adrenorezeptoren, die sich auf der Membranoberfläche der Zielzellen befinden und bei Kontakt mit Katecholaminen Second Messenger Systeme aktivieren oder deaktivieren. Nach körperlicher Maximalbelastung ist die Katecholaminkonzentration im Blut um das 20 bis 50fache erhöht (Strobel 2002) und ist damit der stärkste Stimulus zur Aktivierung des sympathoadrenergen Systems. Kjaer et al. (1985) zeigten, dass ab einer körperlichen Belastung von 50 – 60 % der  $VO_{2max}$  die Katecholaminkonzentration exponentiell zur Belastungsintensität ansteigt.

Nach einer Adrenalin – Infusion wurde eine Kontraktion der Milz nachgewiesen, wo ca.  $\frac{1}{3}$  der Thrombozyten gespeichert sind (El-Sayed et al. 2004). Mit dem Einfluss von Adrenalin auf die Adhäsion von Thrombozyten an neutrophile Granulozyten beschäftigten sich Horn et al. (2005) mit dem Resultat, dass Adrenalin diese Konjugatbildung signifikant erhöht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls eine Adrenalinbedingte Erhöhung der P-Selektin –und GP IIb/IIIa-Expression nachgewiesen, was ein weiterer Hinweis auf eine Konjugatbildung mit anderen Leukozyten-subpopulationen sein könnte. Wallen et al. (1999) verglichen den Einfluss eines maximalen Stufentests, einer Adrenalininfusion und von mentalen Stress auf die Thrombozytenreaktivität und – aggregabilität. Dabei wurde nachgewiesen, dass eine körperliche Maximalbelastung ebenso wie eine Adrenalininfusion einen reversiblen Anstieg der Thrombozytenreaktivität und – aggregabilität zur Folge hat. Dagegen zeigte mentaler Stress keinen Einfluss. Ikaguri et al. (1999) untersuchten die Effekte einer Belastung bei 60%  $VO_{2max}$  und einer in vitro Adrenalin-, Noradrenalingabe bzw. einer Kombination aus beiden Katecholaminen auf die Scherstress induzierte Thrombozytenreaktivität. Dabei stellte die Arbeitsgruppe fest, dass die aerobe Belastung die Scherstress induzierte Thrombozytenreaktivität und die Katecholaminkonzentrationen im Plasma erhöhte. Die in vitro Gabe der Katecholamine zeigte, dass Noradrenalin über den  $\alpha$ -Rezeptor die Thrombozytenreaktivität in einem stärkeren Ausmaß erhöhte, als Adrenalin. Infolge dessen geht die Arbeitsgruppe davon aus, dass Noradrenalin und nicht Adrenalin die Thrombozytenreaktivität nach einer Maximalbelastung bei Gesunden erhöht (Ikaguri et al. 1999). Larsson et al. weisen in diesem Zusammenhang ebenfalls auf eine stärkere Thrombozytenaktivierung durch Noradrenalin, als durch Adrenalin hin, was darin begründet liegt, dass Noradrenalin einen stärkeren Einfluss auf den  $\alpha$ -Rezeptor hat (Larsson et al. 1994). Der erhöhte Scherstress infolge einer körperlichen Belastung wird ebenfalls als ursächlich für eine belastungsinduzierte Thrombozytenaktivierung gesehen. Tanaka et al. (2006) beobachteten nach einer Handkurbel- bzw. sitzenden Fahrradergometrie einen belastungsinduzierten Anstieg des femoralen Scherstress von 18 dynes/cm<sup>2</sup> in Ruhe auf 60 dynes/cm<sup>2</sup> nach einer Leistung von 30 W bei der Handkurbelergometrie und des brachialen Scherstress von 2,2 dynes/cm<sup>2</sup> in Ruhe auf 9 dynes/cm<sup>2</sup> nach einer Leistung von 100 W bei der sitzenden Fahrradergometrie. Es wird angenommen, dass durch die Erhöhung des Scherstress Endothelschäden verursacht werden, die einen erhöhten Blutfluss und

eine gesteigerte Kollagenexposition bewirken (Drygas et al. 1988). Der Scherstress ( $\text{N/m}^2$  bzw.  $\text{dynes/cm}^2$ ) ist direkt proportional zur Scherfrequenz ( $\text{s}^{-1}$ ). In gesunden Koronararterien ist eine Scherfrequenz von  $420 \text{ s}^{-1}$  zu erwarten (Holme et al. 1997). Die höchste physiologische Scherfrequenz schwankt zwischen  $470$  und  $4700 \text{ s}^{-1}$  mit einem Median von  $1700 \text{ s}^{-1}$  (Ruggeri 2002). An der Gefäßwand ist der höchste Scherstress zu messen, welcher Endothelfunktionen, wie die NO-Sekretion und vWF Expression, zur Folge hat (Lowe 2004). Außerdem lässt sich an der Gefäßwand eine erhöhte Thrombozytenkonzentration bestimmen, welche bei erhöhtem Scherstress aktiviert werden und dann in unmittelbarer Nähe zum Endothel mit dem vWF Rezeptoren und dem Subendothel interagieren können. Diese Mechanismen resultieren daraufhin in der Thrombozytenadhäsion. Holme et al. (1997) konnten bei einer Scherfrequenz von  $10500 \text{ s}^{-1}$  eine Thrombozytenaktivierung nachweisen. Dieses Niveau zwischen  $2600$  und  $10500 \text{ s}^{-1}$  wurde bei stenotischen Läsionen gemessen (Holme et al. 1997). Eine Erhöhung des Scherstress wurde bei arteriellen Thrombosen beobachtet. Dabei werden die Thrombozyten an die Endotheloberfläche gepresst und bilden im Falle einer Arteriosklerose einen Thrombus aus. Erhöhter Scherstress tritt ebenfalls bei lokalen Gefäßerweiterungen und – aufzweigungen auf. Dabei wird der plasmatische Randstrom zerstört, wobei die Thrombozyten mit dem Endothel in Kontakt kommen. Diese Erhöhung der Thrombozytenkonzentration im Bereich des Endothels wird als Folge des so genannten Fahraeus-Lindqvist-Effekts beschrieben (Wurzinger et al. 1984). Definitionsgemäß handelt es sich dabei um ein in turbulenten Strömungen auftretendes Wandern der Erythrozyten zur Strömungsachse, was zu einem Anstieg des Hämatokrits führt, wohingegen die Thrombozyten einem entgegengesetzten Drift zu den wandnahen Bereichen ausgesetzt sind. Dabei kann es am Endothel zu einer Erhöhung der Thrombozytenkonzentration um das 1,5 bis 7 fache kommen und infolge dessen auch zu einer gesteigerten Thrombozyten-Endothel Interaktion (Perkkiö et al. 1988).

Infolge einer Stresssituation, wie sie bei körperlichen Belastungen stattfindet, kommt es unter anderem neben der Erhöhung der Katecholaminkonzentrationen auch zu einem Anstieg von Kortisol. Es gehört zur Gruppe der Glucocorticoide und wird in der Nebennierenrinde produziert (Thews et al. 1991). Zu den Funktionen von Kortisol zählen die Regulation des Glucosehaushaltes und die Hemmung entzündlicher Prozesse. Kortisolausschüttungen bewirken eine Zunahme der Thrombozyten-

aggregabilität und eine erhöhte Sekretion von  $\beta$ -Thromboglobulin bzw. Plättchenfaktor 4 (Larsson et al. 1989, Wallen et al. 1999). Bei den Leukozyten geht man von einer stressbedingten  $\beta$ -adrenerg vermittelten Veränderung der Adhäsionsmoleküle und einer Leukozytose aus (Carlson et al. 1996).

Mit der Bestimmung der Laktatkonzentration im Blut besteht die Möglichkeit der Beurteilung des anaerob-laktaziden Stoffwechsels und folgerichtig des metabolischen Stresses, dem die Probanden ausgesetzt waren. Die Ausprägung der Laktazidose ist abhängig von der Belastungsintensität und induziert einen Abfall des pH-Wertes (Maassen 1999). Ferguson et al. (19987) konnten nach einer maximalen Belastung eine signifikante Korrelation zwischen Laktaterhöhung und Anstieg der Gerinnungsaktivität aufzeigen, der in unserem Versuchsansatz aufgrund wenig veränderter Laktatkonzentrationen unbedeutend ist.

Das Absinken der TLK auf das Ausgangsniveau nach 2 h könnte in einem Ablösen von P-Selektin auf der Thrombozytenoberfläche begründet liegen. Berger et al. (1998) und Michelson et al. (1996) konnten zeigen, dass z.B. Thrombozyten ihr P-Selektin nach einiger Zeit auf der Oberfläche verlieren.

**Zusammenfassend** konnte im Rahmen der TLK I nachgewiesen werden, dass eine submaximale Ausdauerbelastung auf dem Laufband eine gesteigerte Bildung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugate zur Folge hat. Dieser Anstieg nivelliert sich nach 2 Stunden auf den Ausgangswert.

### ***5.3 Belastungsintensität und die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten (TLK II-A)***

Verschiedene Autoren postulieren einen Einfluss der Belastungsintensität auf die Thrombozytenfunktion (Überblick: El-Sayed et al. 2000), wobei bisher unklar ist, ob dies ebenfalls für die Bildung von TLK gilt. Inhalt der Teilstudie TLK II-A war deshalb die Untersuchung des Einflusses der Belastungsintensität auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten. Diese Untersuchung ist von großer Bedeutung für die Empfehlungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, welche ein regelmäßiges moderates Training befürwortet.

Zu Beginn der Studie wurden 25 junge, männliche, untrainierte Nichtraucher einer Leistungsbeurteilung zur Bestimmung der IAS unterzogen. Nach der Bestimmung der IAS folgten im Abstand von ca. 7 Tagen die Belastungstests mit 2 unterschiedlichen

Intensitäten. Beim ersten Test wurde der moderate Fahrradtest bei 80% IAS durchgeführt und beim zweitem Termin der intensive Test bei 100% IAS, wobei der moderate Test 60 min und der intensive Test möglichst ebenfalls 60 min durchgefahren werden sollte. Diese Testanordnung wurde aus organisatorischen Gründen nicht randomisiert durchgeführt. Der moderate Test wurde von allen Probanden 60 min bei einer Leistung von  $129 \pm 9$  W und einer maximalen Herzfrequenz von  $166 \pm 15$  Schläge/min absolviert. Das subjektive Belastungsempfinden, ermittelt mit Hilfe der Borg-Skala, lag bei  $14 \pm 2$ , was als etwas anstrengend bis anstrengend definiert werden kann (Löllgen 2004). Die Laktatkonzentrationen lagen vor der Belastung bei  $1,3 \pm 0,4$  mmol/l und nach der Belastung bei  $2,7 \pm 1,0$  mmol/l. Das zeigt, dass die Probanden im aeroben / anaeroben Übergangsbereich belastet wurden. Die intensive Belastungsintervention bei 100% IAS wurde von den Probanden im Durchschnitt 54 min durchgefahren. Dabei erbrachten die Probanden eine Leistung von  $159 \pm 35$  W bei einer maximalen Herzfrequenz von  $182 \pm 13$  Schlägen/min und einer maximalen Laktatkonzentration zum Ende des Testes von  $4,6 \pm 2,3$  mmol/l. Die Auswertung der Unterschiede zum moderaten Test erbrachte bei allen Leistungsparametern der intensiven Belastung signifikant (minimal  $p \leq 0,01$ ) höhere Werte. Auch das subjektive Belastungsempfinden lag mit  $16 \pm 2$  auf der Borg-Skala (zwischen anstrengend bis sehr anstrengend) signifikant ( $p \leq 0,01$ ) höher als beim moderaten Test.

Die Untersuchung der Auswirkungen von Belastungen in verschiedenen Intensitäten auf eine Thrombozytose spielt ebenfalls eine große Rolle, da erhöhte Thrombozytenkonzentrationen mit einem gesteigerten Thromboserisiko einhergehen können und mehr Möglichkeiten einer Adhäsion u.a. mit Leukozyten bieten. Die 60minütige moderate Belastung bei einer Intensität von 80% IAS induzierte einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Thrombozytenkonzentration um 40 %. Bei der Belastung direkt an der IAS konnte eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Erhöhung der Thrombozytenkonzentration um 46 % beobachtet werden. Diese Resultate stimmen mit den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen überein, wo einstimmig eine belastungsinduzierte Thrombozytose von 18-80 % beschrieben wird, in Abhängigkeit von der Belastungsintensität (El-Sayed 2000, Borey & Santoro 1988, Sarajas 1961). Das könnte darin begründet liegen, dass eine moderate im Vergleich zu einer intensiven Belastung eine geringere Katecholaminfreisetzung zur Folge hat. Die in der vorliegenden Teilstudie bestimmten Katecholaminkonzentrationen passen in den

Kontext dieser Überlegungen. Demnach bewirkte die moderate Belastung geringere Katecholaminkonzentrationen, als die intensive Belastung. Dieser Unterschied war bei der Untersuchung des Noradrenalins zwischen den Belastungen signifikant. Dies steht mit den Beobachtungen von Ikaguri et al. (1999) im Einklang, welche besagt, dass Noradrenalin die Thrombozytenaktivität nach einer Belastung bewirkt.

Im Rahmen der vorliegenden Teilstudie TLK II-A wurde nachgewiesen, dass die Belastungsintensität einen signifikanten (minimal  $p \leq 0,05$ ) Einfluss auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate hat, was sich in den Veränderungen der relativen und absoluten CD41 positiven Leukozyten sowohl bei der Auswertung der % positiven Zellen als auch bei der Betrachtung der mittleren Fluoreszenzintensität widerspiegelt. Dabei konnte sowohl nach der moderaten als auch nach der intensiven Belastung eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Zunahme der CD41 positiven TKG, TMK und TLyK gezeigt werden. Bei den relativen TKG und TLyK war die Zunahme im unstimulierten Versuch nach der intensiven im Vergleich zur moderaten Belastung deutlich höher und signifikant ( $p \leq 0,001$ ) unterschiedlich. In dem zusätzlich durchgeführten Stimulationsversuch mit TRAP-6 induzierte die 60minütige Fahrradbelastung bei beiden Intensitäten einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der CD41 positiven TKG, TMK und TLyK. Es konnte bei allen ein signifikanter ( $p \leq 0,01$ ) Unterschied zwischen den beiden Belastungsintensitäten nachgewiesen werden. Das thrombozytäre P-Selektin vermittelt die initiale selektive Interaktion mit Leukozyten, besonders der neutrophilen Granulozyten und der Monozyten mit den Thrombozyten über die Verbindung mit dem PSGL-1 auf dem jeweiligen Leukozyten (Evangelista et al. 1999, Mc Ever et al. 1991, Dole et al. 2005). Die Betrachtung der MFI der CD41 positiven TMK in der vorliegenden Studie zeigte sowohl im unstimulierten, wie auch im Stimulationsversuch mit TRAP-6 eine deutlich gesteigerte Rezeptordichte im Vergleich zu den TKG und TLyK. Auch bei der Auswertung der CD41 positiven TMK im Stimulationsversuch konnten erhöhte Werte nachgewiesen werden. Die Bestimmung der TMK scheint insgesamt sensibler zu sein und für den Nachweis von kardiovaskulären Komplikationen die Bedeutendste. Aus der Literatur geht hervor, dass bei Patienten mit Myokardinfarkt erhöhte TMK nachgewiesen wurden (Furman et al. 1998). Hilberg et al. (2004) konnten zusätzlich zeigen, dass nach einer intensiven Kurzzeitbelastung reguläre Monozyten deutlich stärker in die Konjugatbildung mit Thrombozyten eingebunden waren als reife Monozyten. Die Bildung von Thrombozyten-Monozyten Konjugaten über P-Selektin /

PSGL-1 stimuliert dabei die Monozyten zur Freisetzung von Tissue Faktor. Um eine stabilere Verbindung aufzubauen wird dann auch über den Fibrinogenrezeptor GP IIb/IIIa mit dem Rezeptor CD11b/CD18 auf den Leukozyten interagiert. Henn et al. (1998) wiesen eine weitere Thrombozyten-Leukozyten Verbindung zwischen CD40-Ligand auf den Thrombozyten und CD40 auf den Monozyten nach, was eine Freisetzung von Interleukin 6 aus den Monozyten bewirkt. Die Interaktionen zwischen Thrombozyten und Leukozyten führen also zu hämostaseologischen und inflammatorischen Prozessen. Weiterhin hatte die moderate Belastung ebenso wie die intensive Belastung einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der MFI der CD41 positiven TKG und TLyK zur Folge. Die MFI ist ein Ausdruck der Rezeptordichte. Dabei konnte auch ein signifikanter (minimal  $p \leq 0,05$ ) Unterschied zwischen den Belastungsintensitäten nachgewiesen werden. Die MFI der CD41 positiven TMK blieb unverändert, war aber wie vorher schon erwähnt vom Niveau her am höchsten. Im Stimulationsversuch mit TRAP-6 wurde bei der moderaten, wie auch bei der intensiven Belastung ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der MFI der CD41 positiven TKG, TMK und TLyK nachgewiesen. Vergleicht man die Anstiege der beiden Intensitäten untereinander sind diese bei der MFI der CD41 positiven TKG, der TMK und der TLyK signifikant ( $p \leq 0,05$ ) unterschiedlich. Die Berechnung der absoluten TLK/ $\mu$ l als Beweis des in vivo Zustandes im Gefäß zeigte einen Einfluss der Belastungsintensität auf alle TLK im unstimulierten und im TRAP-6 stimulierten Versuch. Dabei konnte bei den absoluten TLK ebenfalls eine belastungsinduzierte Erhöhung nachgewiesen werden. Diese Resultate machen deutlich, dass eine intensive körperliche Belastung im Vergleich zu einer moderaten Intervention das Risiko einer kardiovaskulären Komplikation bei Untrainierten steigern kann. Die Ergebnisse untermauern die bestehenden Präventionsempfehlungen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen regelmäßig ein moderates Training durchzuführen.

Eine vergleichende Betrachtung mit der vorliegenden Literatur ist nicht möglich, da es zu diesem Thema keine Veröffentlichungen gibt. Eigene Studien zeigen nach intensiven Kurzzeitbelastungen (90s) und nach einem maximalen Stufentest auf dem Fahrrad einen Anstieg der relativen und der absoluten TLK inklusive der Subpopulationen direkt und 15 min nach Belastungsende (Hilberg et al. 2003 und 2004). Die 45minütige moderate Belastungsintervention auf dem Fahrrad hatte allerdings auch eine Erhöhung der absoluten und der relativen TLK zur Folge.



Da es sich bei der Betrachtung der TLK auch in gewisser Weise um eine Thrombozytenfunktion handelt, folgt ein Überblick über die Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses der Belastungsintensität auf die Thrombozytenfunktion. Bereits 1972 beschäftigte sich Bennett mit dem Einfluss verschiedener Belastungsintensitäten auf die Thrombozytenadhäsivität, welche mit Hilfe der so genannten Glasperlen-Säulen-Methode nach Hellem im Vollblut bestimmt wurde (Bennett 1972). Er stellte fest, dass moderates Walking (3,2 – 9,6 km) bei einer Geschwindigkeit von 6,4 km/h die Thrombozytenadhäsivität reduzierte und die Thrombozytenkonzentration unverändert blieb, während ein 10minütiges exzentrisches Treppenaufsteigen und -absteigen keinen Einfluss auf die Thrombozytenadhäsivität zeigte, jedoch die Thrombozytenkonzentration erhöhte. Der Autor schlussfolgerte, dass eine intensive Belastung mit einer thrombolytischen Reaktion einhergehen könnte, was für Personen mit einer kardiovaskulären Erkrankung fatale Folgen haben könnte. Die Ergebnisse der Thrombozytenadhäsivität nach der Ausdauerbelastung stimmen mit denen von Pegrum et al. (1967) überein, welche eine andere Methode verwendeten. Cadroy et al. (2002) zeigten, dass intensive und nicht moderate Belastung das thrombozytäre Risiko bei gesunden Untrainierten erhöht. Dazu untersuchten sie bei 15 Untrainierten im Alter von 20 - 41 Jahren den Einfluss einer 30minütigen moderaten (50 %  $VO_{2max}$ ) Belastung bzw. einer intensiven (70%  $VO_{2max}$ ) Fahrradbelastung auf die ADP und Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation und auf die Thrombozytenfunktion, gemessen mit Hilfe eines Platelet Function Analyser (PFA). Unabhängig von der Belastungsintensität wurde kein signifikanter Einfluss auf die Thrombozytenaggregation festgestellt. Mit Hilfe der Messung im PFA konnte eine Verkürzung der mit Kollagen-Katecholaminen und Kollagen-ADP stimulierten Verschlusszeit sowohl nach der moderaten (um 20%), wie auch nach der intensiven (um 32%) Belastung induziert werden. Die intensive Belastung hatte jedoch einen signifikant schnelleren Verschluss (PFA-Messung) zur Folge. Chicharro et al. (1994) untersuchten ebenfalls den Einfluss der Belastungsintensität auf die Thrombozytenaggregabilität bei 16 untrainierten Probanden. Oberhalb der IAS konnte die Arbeitsgruppe eine Erhöhung der Thrombozytenaggregabilität beobachten. Bei Untrainierten ist die Thrombozytenaggregabilität nach maximaler Belastung noch höher gewesen. Ein Training konnte diesen Effekt abschwächen. An dieser Stelle sei auf die Wichtigkeit der korrekten Bestimmung der IAS hinzuweisen. Wang et al. zeigten in mehreren Untersuchungen einen Einfluss der Belastungs-

intensität auf die Thrombozytenfunktion (Wang et al. 1994, 1995, 2003a, 2003b, 2004). Dabei wurden verschiedene Methoden zur Beurteilung der Thrombozytenfunktionen verwendet. Es wurde unter anderem ein neuer Thrombozytenadhäsivitätstest entwickelt, dessen Resultate veranschaulichten, dass intensive Belastung bei Untrainierten die Adhäsivität erhöht und moderate Belastung diese unterdrückt (Wang et al. 1994). Die Bestimmung der Thrombozytenaggregation verhielt sich gleich. Bei Trainierten wurde ebenfalls eine belastungsinduzierte Erhöhung der Thrombozytenadhäsion bzw. -aggregation nach der intensiven Belastung gezeigt, aber die moderate Belastung hatte eine Reduktion der Thrombozytenaggregation zur Folge. Man kann davon ausgehen, dass mit steigender Intensität auch die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin erhöht sind und damit die Thrombozytenaktivierung. Die Arbeitsgruppe wies ebenfalls eine Abhängigkeit der Freisetzung von  $\beta$ -TG von der Belastungsintensität nach. Dies war unabhängig vom Trainingszustand (Wang et al. 1994). In einer weiteren Studie zeigten Wang et al. (2003) bei Untrainierten einen Anstieg der Thrombozytenadhäsion, -aggregation und -aktivierung nach einer intensiven 40minütigen Fahrradbelastung (80%  $VO_{2max}$ ). Wallen et al. (1999) untersuchten den Einfluss eines erschöpfenden Stufentestes im Vergleich zu einer Adrenalingabe und zu mentalen Stress auf die Thrombozytenaktivität- bzw. aggregation. Dabei wurde nachgewiesen, dass intensive Belastung und Adrenalingaben in einer reversiblen Thrombozytenaktivierung und -aggregation resultieren. Drygas et al. (1988) überprüften den Einfluss einer moderaten 18minütigen Belastung, eines intensiven Stufentestes und einer 60minütigen Ausdauerbelastung auf die Thrombozytenfunktion, gemessen anhand des Plättchenfaktors 4 und der zirkulierenden Thrombozytenaggregate. Einen Anstieg des PF 4 induzierten der submaximale und der intensive Test, aber nicht der Ausdauer-test. Als Ursache der PF 4 Freisetzung wurde die mit der Belastungsintensität steigende Azidose genannt. Die Bestimmung der Thrombozytenaggregate zeigten keinerlei belastungsinduzierte Veränderungen. Bei der Betrachtung des Einflusses einer Belastung auf die Thrombozytenfunktion scheint der Aspekt der Leistungsfähigkeit von großer Wichtigkeit zu sein. Cuzzolin et al. (2000) untersuchten den Einfluss einer intensiven Belastung (75%  $VO_{2max}$ ) auf die Neutrophilen- bzw. Thrombozytenadhäsion bei Trainierten und Untrainierten. Bei den Trainierten kam es zu einer Reduktion der Neutrophilen- und Thrombozytenadhäsion nach der intensiven Belastung im Vergleich zu den Untrainierten.

**Zusammenfassend** konnte im Rahmen der vorliegenden Studie TLK II-A nachgewiesen werden, dass die Belastungsintensität einen Einfluss auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate hat. Die moderate, wie auch die intensive Belastung führten dabei zu einer erhöhten Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung, aber mit einem signifikanten Unterschied zwischen moderater und intensiver Belastung. Damit führen moderate Belastungen (80% IAS) zwar zu einem Anstieg der Konjugate, im Vergleich zu einer intensiven Belastung (100% IAS) aber zu einer signifikant geringeren Zunahme.

#### **5.4 Lebensalter und die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten (TLK II-B)**

Das Altern ist verbunden mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen (Wilkerson & Sane 2002). Unter anderem tragen molekulare und anatomische Veränderungen der Gefäßwand ebenso dazu bei, wie eine erhöhte Thrombozytenaktivität. Nach Angaben der American Heart Association 2001 steigt das Risiko eines Myokardinfarktes oder eines Schlaganfalls mit dem Alter stetig an. Über 80% der Erkrankungen sind bei älteren Männern zu beobachten. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher noch nicht im Detail geklärt. Unumstritten ist die Tatsache, dass sich die Thrombozytenaktivität mit fortschreitendem Alter erhöht (Bastyr et al. 1990, Gonzales et al. 1996, Zahavi et al. 1980, Suehiro et al. 1995, Johnson et al. 1981). Ob das Älterwerden ebenfalls Auswirkungen auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten zeigt, sollte im Rahmen der Teilstudie TLK II-B erstmals untersucht werden. Um dies nachzuweisen, wurden 2 Gruppen gesunder Untrainierter unterschiedlicher Altersgruppen (JU: 20-30 Jahre; AL: 40-60 Jahre) einander zugeordnet. Die Hauptkriterien dieses Matchings waren die maximale Sauerstoffaufnahme, die Größe und das Gewicht. Die statistische Auswertung dieser Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen JU und AL. Lediglich die maximale Herzfrequenz und die relative maximale Sauerstoffaufnahme unterschieden sich signifikant (minimal  $p \leq 0,01$ ) zwischen JU und AL. Nach Absolvierung der zu Beginn der Studie durchgeführten Leistungsbeurteilung folgte im Abstand von 7 Tagen der eigentliche Belastungstest. Die 60minütige Fahrradbelastung wurde bei einer Intensität von 80% IAS durchgeführt. Dies entsprach im Mittel einer Leistung von 128 W (JU) bzw. 127 W

(AL), welche bei einer maximalen Herzfrequenz von 165 Schläge/min (JU) bzw. 162 Schläge/min (AL) absolviert wurde. Dieser Belastungstest zeigte keine altersabhängigen signifikanten Unterschiede, d.h. es gab keine Unterschiede zwischen JU und AL bei der Durchführung der moderaten 60minütigen Fahrradbelastung bei 80% IAS.

Die moderate Belastung führte zu den bekannten Veränderungen im Blutbild unabhängig von der Altersgruppe. Im Gegensatz dazu stellten Nikolaidis et al. (2003) fest, dass die Thrombozytenkonzentration bei Älteren im Vergleich zu Jüngeren niedriger ist, unabhängig vom Trainingszustand. Keinen Unterschied bei der Untersuchung der Altersabhängigkeit in Bezug auf die Thrombozytenkonzentration fanden Kasjanova und Balaz (1986) heraus. Bei der Untersuchung des Einflusses des Alters auf die Veränderungen der Leukozytenkonzentration kam es zu einem signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Leukozytenkonzentration, inklusive der Subpopulationen. Die Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen zeigten eine Altersabhängigkeit und belastungsinduzierte Anstiege. Interessanterweise konnten bei den alten Probanden deutlich höhere NoradrenalinKonzentrationen sowohl in Ruhe als auch nach der Belastung beobachtet werden, als bei den jungen Probanden. Der Aussage von Ikaguri et al. (1999) zufolge würde dies ebenfalls ein Grund sein, weshalb bei den alten Probanden mehr Thrombozyten aktiviert werden.

Die Resultate bestätigen eine Altersabhängigkeit bei der Messung der belastungsinduzierten Bildung der TLK. Bei den TMK und bei den TLyK konnte ein statistischer (minimal  $p \leq 0,01$ ) Unterschied zwischen den Gruppen JU und AL nachgewiesen werden, nicht aber bei den TGK. Weiterhin konnte nach der 60minütigen moderaten Belastung in beiden Gruppen eine signifikante ( $p \leq 0,001$ ) Zunahme der TGK, TMK und TLK gezeigt werden. Die MFI der CD 41 positiven TMK zeigte einen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Unterschied zwischen JU und AL und lagen weit über dem Niveau der anderen Leukozyten, was wiederum als Beweis vermehrter TMK zu deuten ist. Allerdings waren keine signifikanten belastungsinduzierten Veränderungen bei den TMK nachzuweisen. Dagegen hatte die moderate 60minütige Fahrradbelastung bei der MFI der CD41 positiven TGK und der TLyK einen Anstieg zur Folge. Der Stimulationsversuch mit TRAP ergab keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten. Belastungsinduzierte Anstiege der CD41 positiven TGK, TMK und TLyK konnten auch hier in beiden Gruppen gezeigt werden. Im zusätzlich durchgeführten

Stimulationsversuch mit TRAP-6 zeigten die Ergebnisse der MFI bei den CD41 positiven TGK einen signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Unterschied zwischen JU und AL bzw. signifikante ( $p \leq 0,01$ ) Veränderungen nach der Belastung. Einen signifikanten ( $p \leq 0,01$ ) Anstieg verursachte die moderate 60minütige Fahrradbelastung auch bei der MFI der CD41 positiven TMK, jedoch ohne Unterschied zwischen JU und AL. Bei der MFI der CD41 positiven TLyK im Stimulationsversuch mit TRAP-6 zeigte sich ein signifikanter ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg. Auch hier konnte kein Einfluss des Alters nachgewiesen werden. Bei der Auswertung der absoluten TLK, als Marker der in vivo Situation der TLK Bildung, konnte kein altersabhängiger Einfluss sowohl im unstimulierten, wie auch im stimulierten Versuch, nachgewiesen werden. Es konnten aber bei beiden Gruppen belastungsinduzierte signifikante Veränderungen der absoluten TLK in allen Versuchen beobachtet werden. Insgesamt wurden bei allen Messungen deutlich höhere TLK bei der Gruppe AL bestimmt. Dies könnte Ausdruck einer gesteigerten Thrombozyten- und Leukozytenaktivität sein, was der Bedeutung der TLK zufolge, das Vorliegen eines erhöhten Risikos einer kardiovaskulären Komplikation bei Älteren sein könnte.

Da die Untersuchung des Einflusses des Alters auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate erstmals erfolgte, blieb die Suche nach vergleichbaren Studien erfolglos. Einige Autoren beschäftigten sich aber mit dem Einfluss des Alters auf verschiedene Thrombozytenfunktionen. Yamashita et al. (2005) untersuchten den Einfluss des Alters auf Thrombozyten mit Hilfe eines neuen Tests zur Bestimmung der Thrombozytenreaktivität (Gorog Thrombosis Test). Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass sich die gemessene Okklusionszeit mit steigendem Alter nicht verändert. Des Weiteren wurde die spontane Thrombolysezeit untersucht, mit dem Resultat, dass diese bei den Älteren verkürzt ist im Vergleich zu Jüngeren. Glerup und Winther (1995) untersuchten den Einfluss des Alters auf die belastungsinduzierte Thrombozytenaggregation mit Hilfe der Aggregometrie bei 24 Männern (JU ~25 Jahre, AL ~58 Jahre). Dabei zeigte die ältere Gruppe im Vergleich zu den jüngeren Probanden eine erhöhte Thrombozytenaggregation nach dem maximalen Stufentest. Gonzales et al. (1996) beschäftigten sich mit dem Einfluss einer körperlichen Belastung auf die  $\beta$ -Thromboglobulinkonzentration in Abhängigkeit vom Trainingszustand und dem Alter der Probanden und fanden heraus, dass ungeachtet des Alters körperliches Training die negativen Effekte des Alterns auf die Thrombozytenaggregation verringern kann. Bastyr et al. (1990) postulierten, dass sich

die Thrombozytenaktivität mit dem Alter erhöht. Zu dieser Aussage veranlassten sie die Resultate ihrer Untersuchung an 40 männlichen Probanden im Alter von 22-62 Jahre, die zeigten, dass eine Korrelation zwischen dem Alter und der ADP induzierte Thrombozytenaggregation bzw. der  $\beta$ -TG im Plasma besteht. Auch Zahavi et al. (1980) beobachteten mit steigendem Alter erhöhte Werte von  $\beta$ -Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4. Kasjanova und Balaz (1986) berichten von einer altersabhängigen Veränderung der Thrombozytenfunktion in vitro. Marin et al. (1999) beobachteten eine altersabhängige Veränderungen der vaskulären Antwort.

**Zusammenfassend** konnte in der vorliegenden Studie ein altersabhängiger Einfluss auf die Bildung von Thrombozyten-Monozyten und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugaten (unstimuliert) nachgewiesen werden. Die moderate Belastung bewirkte dabei in beiden Gruppen einen Anstieg der Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung. Diese Erhöhung konnte ebenfalls im Stimulationsversuch mit TRAP-6 nachgewiesen werden, aber ohne gruppenspezifische Unterschiede.

### ***5.5 Moderates Training und die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten (TLK II-C)***

Unter Präventionsmaßnahmen für kardiovaskuläre Erkrankungen zählen neben der Reduktion der Risikofaktoren u.a. durch gesunde Ernährung und Tabakabstinenz natürlich auch das regelmäßige körperliche Training (Laufs & Böhm 2004). Die protektiven Effekte eines moderaten Trainings auf kardiovaskuläre Erkrankungen sind vielfach beschrieben (Arraiz et al. 1992, Blair et al. 2001, Britten & Zeiher 2000, Gielen & Hambrecht 2001, Vonbank et al. 2005, Graf et al. 2004, Halle 2004, Halle et al. 2003, Lee & Paffenbarger 2001, Niebauer & Schuler 2001, Shepard 1999). Das körperliche moderate Training führt zu morphologischen Adaptationsvorgängen, was eine Reduktion der Risikofaktoren mit sich bringt. Es kommt zu einer Abnahme der Blutviskosität und zur Reduktion verschiedener Thrombozytenfunktionen, z.B. der Thrombozytenaggregation. Welchen Einfluss ein 12wöchiges moderates Training auf die Bildung der TLK ausübt, wurde in der Teilstudie TLK II-C erstmals untersucht.

Die Probanden dieses Studienabschnittes wurden randomisiert in 2 Gruppen (TR und KO) eingeteilt, mit je 25 Probanden, die zu Studienbeginn ( $LD_{VT}$ ), nach 6 Wochen Training ( $LD_{ZT}$  nur TR) und zu Studienabschluss nach 12wöchiger Trainings- bzw. Kontrollzeit ( $LD_{NT}$ ) einer Leistungsdiagnostik zur Bestimmung der

Leistungsfähigkeit unterzogen wurden. Bei der Trainingsgruppe kam es nach 6 Wochen zu den ersten signifikanten Leistungsverbesserungen ( $P_{\max}$  um 7%, IAS um 18% und  $VO_{2\max}$  um 10%), welche sich nach 12 Wochen Training noch steigerten. Bei dem Vergleich der Leistungsdaten der Trainingsgruppe von vor dem Training zu nach dem Training kam es zu folgenden Ergebnissen. Die maximale Leistung erhöht sich um 13%, die IAS um 21%, die maximale Sauerstoffaufnahme um 15% und die relative Sauerstoffaufnahme um 17%. Außerdem war ein Gewichtsverlust von 2 kg Körpergewicht im Mittel zu verzeichnen. Der Vergleich der Leistungsfähigkeit von vor zu nach der 12wöchigen Kontrollzeit ergab bei der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Eine signifikante Verbesserung bei der Trainingsgruppe nach dem 12wöchigen Training ergab sich hinsichtlich der maximalen Leistung, der IAS (absolut und relativ) und der Sauerstoffaufnahme (maximal und relativ) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Verschiedene Arbeitsgruppen haben über einen ähnlichen Zeitraum mit vergleichbarer Intensität ebenfalls einen 5-10%igen Zuwachs der Leistungsfähigkeit, gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme, erreicht (Coppola et al. 2004, Höltke et al. 2005, Meyer et al. 2005, Schwarz et al. 2005). Coppola et al. (2004) erreichten innerhalb eines 12wöchigen moderaten Trainingsprogramms (3 Trainingseinheiten/Woche, 40min, 60%  $HF_{\max}$ ) eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme um 7,3 % bei älteren Untrainierten. Höltke et al. (2005) unterzogen ihre Probanden einem Training über 24 Wochen innerhalb der Studie „Das Marathonprojekt- Hellersen- vom Jogger zum Marathonläufer in 6 Monaten“ mit 3-4 Trainingseinheiten pro Woche und erreichten am Ende der Intervention eine Verbesserung der  $VO_{2\max}$  um 10,3%, sowie einen Anstieg der Laufgeschwindigkeit an der IAS um 5,4%. Meyer et al. (2005) konnten innerhalb ihrer Studie im Verlauf von 12 Wochen (5 Trainingseinheiten, 30 min Trainingsdauer) eine leichte Verbesserung der  $VO_{2\max}$  erzielen. In Abhängigkeit von der Trainingsintensität (Herzfrequenz von 90% IAS versus 90% IAS–15 Schläge/min) konnte ein Anstieg von 38,0 auf 39,5 ml/min\*kg bzw. von 36,0 auf 37,7 ml/min\*kg gezeigt werden. Schwarz et al. (2005) konnten innerhalb des Trainings zur Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität nach einem Training über 12 Wochen (Trainingsdauer 2,5h pro Woche) eine Verbesserung der  $VO_{2\max}$  um 6% erreichen. Im Verlauf der vorliegenden Studie zeigen sich größere Trainingseffekte in den ersten 6 Wochen. In der zweiten Hälfte ist eine Steigerung der Leistungsfähigkeit zu beobachten, die jedoch deutlich geringer ausfiel. Die Anzahl der vorgeschrieben

Trainingseinheiten (4x pro Woche bzw. Endziel 43 TE's) wurde im Verlauf von 12 Wochen nur von wenigen Teilnehmern erreicht. Aus unterschiedlichen Gründen verlängerte sich die Zahl der Trainingswochen oder es wurden weniger Trainingseinheiten absolviert. Gründe für diese Differenzen waren primär krankheitsbedingte Ausfälle und Verzögerungen bzw. Ausfälle durch Urlaub- und Dienstreisen. Die erhobenen Leistungsdaten während der 2 Belastungstests in der Vortrainingsphase und der Nachtrainingsphase zeigten eine signifikante Verbesserung der Trainingsgruppe um 15%.

Die 60minütige moderate Belastung (80% IAS) induzierte sowohl vor, als auch nach der 12wöchigen Trainings- bzw. Kontrollphase einen signifikanten ( $p \leq 0,001$ ) Anstieg der Thrombozytenkonzentration. Die Untersuchung des Einflusses des 12wöchigen Trainings auf die Thrombozytenkonzentration erbrachte keine signifikanten Unterschiede weder innerhalb der Gruppe (VT zu NT) noch im Vergleich zwischen den beiden Gruppen. Auch die Leukozytenkonzentration und alle Subpopulationen stiegen signifikant ( $p \leq 0,001$ ) nach der moderaten Belastung an. Dabei war kein Einfluss des Trainings nachweisbar. Die Bestimmung der Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen machte belastungsinduzierte Erhöhungen deutlich. Es konnte aber kein Einfluss des Trainings nachgewiesen werden.

Die Auswertung der Belastungstests vor und nach dem Training zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten zwischen Trainings- und Kontrollgruppe. Es sind jedoch bei einigen Parametern deutliche Tendenzen zu verzeichnen, die darauf schließen lassen, dass ein moderates Training die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate reduziert. Es ist zusätzlich darauf hinzuweisen, dass die Probanden der Trainingsgruppe zwar relativ mit 80% der IAS belastet wurden, absolut aber mit einer ca. 21% höheren Leistung und dabei wurden tendenziell niedrigere Werte gemessen. Die hohe Sensitivität der Methode brachte große Spannweiten mit sich und dies in Kombination mit einer Fallzahl von 25 Probanden pro Gruppe erschwerte es kleine Unterschiede statistisch sichtbar zu machen. Die Untersuchung des Einflusses eines 12wöchigen moderaten Trainings auf die Bildung der % CD41 positiven TLK erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Es konnte jedoch in allen Versuchen bis auf NT-TR ein belastungsinduzierter signifikanter (minimal  $p \leq 0,05$ ) Anstieg gezeigt werden. Tendenziell konnten nach dem Training bei der Trainingsgruppe bei den % CD41 positiven TKG und TMK reduzierte Werte im Vergleich zu vor dem Training



beobachtet werden. Den TMK wird eine bedeutende Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen zugeschrieben, deshalb wäre eine durch das Training reduzierte Bildung von TMK bei der Prävention von großer Bedeutung. Im zusätzlich durchgeführten Stimulationsversuch mit TRAP-6 der % CD41 positiven TLK konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppe (VT zu NT) nachgewiesen werden. Belastungsinduzierte Erhöhungen sind im Vortest bei der Trainingsgruppe bei allen TLK nachgewiesen worden und im Nachtest nur noch bei den TLyK. Unterschiede zwischen VT und NT sind bei den TGK und TMK signifikant ( $P \leq 0,05$ ). Bei der Kontrollgruppe sind belastungsinduzierte Erhöhungen bei den TMK im VT und bei den TLyK im VT und im NT gesichert worden. Die Bestimmung der MFI der CD41 positiven TLK erbrachte keine Veränderungen durch das Training. Die Belastung an sich erhöhte die MFI der CD41 positiven TGK (TR-VT, KO-VT, KO-NT) und der CD41 positiven TLyK (TR-VT, TR-NT, KO-VT, KO-NT). Im Stimulationsversuch mit TRAP-6 konnte bei der MFI der CD41 positiven TLK kein trainingsspezifischer Einfluss nachgewiesen werden. Der statistische Vergleich von VT zu NT war bei der MFI der CD41 positiven TMK der Trainingsgruppe signifikant. Weiterhin kam es bei der MFI der CD41 positiven TGK, TMK und TLyK jeweils im VT der Trainingsgruppe zu belastungsinduzierten Anstiegen. Die Berechnung der absoluten TLK/ $\mu$ l erbrachte keinen Einfluss des Trainings. Bei der Trainingsgruppe konnte bei den TRAP-6 stimulierten TMK ein Unterschied zwischen VT und NT gezeigt werden. Belastungsinduzierte Anstiege aller gemessenen absoluten TLK/ $\mu$ l wurden sowohl im unstimulierten, als auch im TRAP-6 stimulierten Versuch gezeigt. Der Einfluss eines 12wöchigen Trainings auf die Bildung der TLK wurde innerhalb dieser Teilstudie erstmals untersucht. Deshalb muss auch an dieser Stelle auf vergleichende Literatur verzichtet werden. Es bleibt aber die Betrachtung des Einflusses eines Trainings auf verschiedene andere Thrombozytenfunktionen und auf die Katecholamine. Moderates Ausdauertraining senkt schon nach 1 Woche die Ruhewerte von Noradrenalin im Plasma bei Gesunden und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Strobel 2002). Damit kommt es zu einer geringeren Aktivierung der Thrombozyten. In der vorliegenden Arbeit kommt es tendenziell zu einem etwas geringeren belastungsinduzierten Anstieg der AdrenalinKonzentrationen bei der Trainingsgruppe bei einer höheren Belastungsintensität nach der Trainingsperiode. Coppola et al. (2004) untersuchten den Einfluss eines moderaten körperlichen Trainings im aeroben Bereich auf die Thrombozytenaggregation und auf

die Blutviskosität bei jungen (24-32 Jahre) und alten (45-65) Untrainierten. Das Training bestand aus 40minütigen Einheiten 3-mal pro Woche bei 60% der maximalen Herzfrequenz. Die Thrombozytenaggregation der älteren Probanden zeigte keine Veränderungen unter Einfluss des Trainings. Bei der jüngeren Gruppe konnte eine Reduktion der Thrombozytenaggregation nach dem Training nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wurde bei der Messung der Blutviskosität in der älteren Gruppe eine Reduktion nach dem Training festgestellt, nicht aber bei der jungen Gruppe. Wang et al. (1995) zeigten, dass die Thrombozytenadhäsivität und –aggregation sowohl in Ruhe, als auch nach der Belastungsintervention nach einem 8wöchigen moderaten Training bei jungen männlichen Probanden verringert war. Diese Reduzierung der Thrombozytenadhäsivität durch das 8wöchige Trainingsprogramm war durch ein 12wöchiges Dekonditionierungsprogramm reversibel. Davis et al. (1990) untersuchten den Einfluss einer körperlicher Belastung und eines 12wöchigen Trainings (3mal pro Woche, 20 min Dauer, 70-80% HF<sub>max</sub>) auf die Thrombozytenaggregation an 6 Untrainierten. Dabei konnte eine Erhöhung der Thrombozytenzahl nach dem Training um 57 % nachgewiesen werden. Die Thrombozytenaggregation zeigte eine belastungsinduzierte Zunahme, aber eine signifikante reduzierte Zunahme nach dem Training gegenüber vor dem Training. Rauramaa et al. (1984) wiesen eine Reduktion und damit den Einfluss eines moderaten Trainings bei Männern im mittleren Alter auf die Thromboxan-konzentration im Serum nach. Sasaki et al. 1995 konnten einen präventiven Effekt von langen Ausdauerbelastungen nach einem 2monatigem Training auf die Thrombusbildung bei Ratten feststellen. Bärtsch (1999) postuliert, dass für Personen, die es nicht gewohnt sind Sport zu treiben, ein 50faches Risiko eines plötzlichen Herztodes und ein 100faches Risiko eines Myokardinfarktes besteht, wenn sie mit einer zu hohen Intensität joggen. Das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung kann seiner Meinung nach durch moderates Training reduziert werden, im Vergleich zur Inaktivität. El-Sayed (2002, 2004) und Borey & Santoso (1988) fassen in ihren Reviews den Einfluss eines Trainings auf die Thrombozytenfunktionen bei Gesunden und Kranken zusammen. Sie stellen dabei klar, dass die Thrombozyten von Ausdauertrainierten weniger sensitiv gegenüber Katecholaminen sind. Studien belegen eine Senkung der Plattchensensitivität gegenüber Katecholaminen nach 6 Monaten Training bei Patienten mit Herzkrankheiten. Drygas et al. (1999) beschäftigten sich mit dem Effekt verschiedener Belastungsintensitäten auf

Risikofaktoren bei koronaren Herzkrankheiten bei Männern mittleren Alters. Dabei unterteilten sie ihre Probanden in 4 Gruppen: 1-KO, 2-leichte Belastungsintensität mit bis zu 1000 kcal/Woche, 3-mittlere Belastungsintensität mit bis zu 2000 kcal/Woche, 4- intensive Belastungsintensität mit über 2000 kcal/Woche, die sie über 5 Jahre beobachteten. Dabei konnte der größte Benefit hinsichtlich einer KHK-Prävention bei der Gruppe 3 (1000-2000 kcal/Woche) nachgewiesen werden.

**Zusammenfassend** konnte in der vorliegenden Teilstudie leider kein signifikanter Einfluss eines 12wöchigen moderaten Trainings bei älteren Untrainierten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf die Bildung von TLK nachgewiesen werden. Es bleibt aber festzuhalten, dass bei einigen Parametern Tendenzen zu einer Reduktion der TLK bei der Trainingsgruppe gezeigt werden konnten, und dies bei einer höheren absoluten Leistung im Belastungstest nach dem Training. Dies unterstreicht die Bedeutung der IAS für die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten.

## 5.6 Methodenkritik

Um optimale Ergebnisse zu gewinnen wurde in der vorliegenden Studie von der Präanalytik bis zur Messung darauf geachtet, mögliche Fehlerquellen zu vermeiden. Die Untersuchungen wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, d. h. die Umwelteinflüsse (z. B. Temperatur, Luftfeuchtigkeit) wurden konstant gehalten und dokumentiert. Bei der Präanalytik war zu beachten, dass eine unsachgemäße Blutentnahme (z.B. schlechtes Durchmischen von Blutprobe und Zitratlösung) zu verfälschten Werten führen kann, das wurde entsprechend vermieden. Weiterhin muss eine korrekte und zügige Weiterverarbeitung der Probe gewährleistet sein. Die durchgeführten Tests wurden genau nach den Herstelleranweisungen bearbeitet. Um die Testgenauigkeit zu überprüfen, wurden Kontrollen (Flowcheck) durchgeführt. Persönliche Messfehler (z. B. Unkonzentriertheit, ungenaues Pipettieren) sind nie gänzlich zu vermeiden, aber es wurde darauf geachtet diese so gering wie möglich zu halten.

## 6 Zusammenfassung

Die Interaktionen von Thrombozyten und Leukozyten spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Arteriosklerose. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Thrombozyt-Leukozyt-Interaktionen in Bezug zu körperlicher Belastung und Training. Moderate körperliche Betätigung besitzt ein hohes Potential zur Vermeidung von kardiovaskulären Erkrankungen, wohingegen intensiven Belastungen ein Risikopotential bei der Auslösung kardiovaskulärer Ereignisse zugeschrieben wird. Bisher stand bei der Untersuchung der belastungsinduzierten Veränderungen von Thrombozytenfunktionen die Aggregation, der Nachweis von Sekretionsprodukten und die Bestimmung von Oberflächenrezeptoren (P-Selektin) im Vordergrund. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Einfluss der Belastungsintensität, des Lebensalters und eines 12wöchigen moderaten Trainings bei Untrainierten auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten und ihren Subpopulationen durchflusszytometrisch untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine submaximale Ausdauerbelastung bei 90% IAS auf dem Laufband zunächst eine gesteigerte Bildung der Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten zur Folge hat. Dieser Anstieg nivelliert sich aber nach ca. 2 Stunden wieder auf den Ausgangswert. Die Intensität der Belastung hat einen Einfluss auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugate. Zwar führten in der vorliegenden Arbeit auch moderate Belastungen (80% IAS) zu einem Anstieg der Konjugate, diese Anstiege waren aber signifikant geringer im Vergleich zu einer intensiven Belastung (100% IAS). Des Weiteren konnte eine Veränderung der Thrombozytenfunktion in Altersabhängigkeit bestätigt werden. Bei der Untersuchung des altersabhängigen Einflusses auf die Bildung von TLK konnte bei den Thrombozyten-Monozyten und Thrombozyten-Lymphozyten Konjugaten (unstimuliert) sowohl im Ruhewertvergleich, als auch nach der Belastungsintervention ein Unterschied zwischen der alten (40-60 Jahre) und jungen (20-30 Jahre) Gruppe nachgewiesen werden. Die moderate Belastung bewirkte dabei in beiden Gruppen einen Anstieg der Thrombozyten-Leukozyten Konjugatbildung. In der letzten Teilstudie, die sich mit dem Einfluss eines 12wöchigen moderaten Trainings bei älteren Untrainierten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf die Bildung von TLK beschäftigte, wurde zwar kein signifikanter Unterschied nachgewiesen, aber es konnten bei einigen Parametern Tendenzen zu einer Reduktion der TLK in der Trainingsgruppe gezeigt werden. Dies ist umso

bedeutsamer weil der Trainingsgruppe im Belastungsexperiment nach Training relativ zwar wieder 80% ihrer Leistungsfähigkeit abverlangt wurde, dies aber absolut einer Zunahme dieser abverlangten Leistung von 123 auf 148 Watt entsprach. Das unterstreicht natürlich auch die Bedeutung der IAS für die belastungsinduzierte Konjugatbildung.

Damit konnte mit Hilfe dieser Arbeit gezeigt werden, dass

1. die Belastungsintensität, aber auch das Lebensalter der Probanden einen engen positiven Bezug zur Bildung von unterschiedlichen TLK besitzen.
2. körperliches Training in dieser Arbeit zwar nicht zur einer signifikanten sondern nur zu einer tendenziellen Abnahme unterschiedlicher TLK führte, aber damit zumindest nicht zu einem Anstieg bei einer höher abverlangten absoluten Leistung nach Training.
3. die IAS eine zentrale Bedeutung für die Bildung von unterschiedlichen TLK besitzt.

Die Empfehlung eines moderaten Trainings als Präventionsmaßnahme insbesondere bei zunehmendem Alter zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit wird hiermit untermauert.

Im Ausblick sind weitere Studien in diesem Arbeitsfeld dringend notwendig. Mit einem besserem Verständnis der Prozesse die zur Bildung, aber vor allem auch zur Auflösung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten führen, wäre es möglich, die Entstehung der Arteriosklerose mit geeigneten präventiven Maßnahmen - wie körperlichem Training - zu beeinflussen und hierdurch Folgeerkrankungen durch Sport gezielt zu reduzieren.

## 7 Literatur

- Abete P, Calabrese C, Ferrara N, Cioppa A, Pisanelli P, Cacciatore F, Longobardi G, Napoli C, Rengo F. Exercise training restores ischemic preconditioning in the aging heart. *J Am Coll Cardiol.* **2000**; 36: 645-650
- Abrams C, Shattil S J. Immunological detection of activated platelets in clinical disorders. *Thromb Haemost.* **1991**; 65: 467-473
- Ahmadizad S, El-Sayed M S. The effects of graded resistance exercise on platelet aggregation and activation. *Med Sci Sports Exerc.* **2003**; 35: 1026-1032
- Alexander S. Physiologic and biochemical effects of exercise. *Clin Biochem.* **1984**; 17: 126-131.
- Andrews R K, Shen Y, Gardiner E E, Dong J F, Lopez J A, Berndt M C. The glycoprotein Ib-IX-V complex in platelet adhesion and signaling. *Thromb Haemost.* **1999**; 82: 357-364
- Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest.* **1996**; 26: 353-370
- Arraiz G A, Wigle D T, Mao Y. Risk assessment of physical activity and physical fitness in the Canada Health Survey mortality follow-up study. *J Clin Epidemiol.* **1992**; 45: 419-428
- Ashar-Kharghan V, Thiagarajan P. Leukocyte adhesion and thrombosis. *Curr Opin Hematol.* **2006**; 13: 34-39
- Barnard M R, Linden M D, Frelinger A L, Li Y, Fox M L, Furman M I, Michelson A D. Effects of platelet binding on whole blood flow cytometry assays of monocyte and neutrophil procoagulant activity. *J Thromb Haemost.* **2005**; 3: 2563-2570
- Bartsch P. Platelet activation with exercise and risk of cardiac events. *Lancet.* **1999**; 354: 1747-1748
- Bartsch P, Welsch B, Albert M, Friedmann B, Levi M, Kruithof E K. Balanced activation of coagulation and fibrinolysis after a 2-h triathlon. *Med Sci Sports Exerc.* **1995**; 27: 1465-1470
- Bastyr E J, Kadrofske M M, Vinik A I. Platelet activity and phosphoinositide turnover increase with advancing age. *Am J Med.* **1990**; 88: 601-606
- Bazzoni G, Dejana E, Del Maschio A. Platelet-neutrophil interactions. Possible relevance in the pathogenesis of thrombosis and inflammation. *Haematologica.* **1991**; 76: 491-499
- Bazzoni G, Dejana E, Del Maschio A. Platelet-dependent modulation of neutrophil function. *Pharmacol Res.* **1992**; 26: 269-272
- Beneke R, Leithauser R, Schwarz V, Heck H. Maximales Laktat-Steady-State bei Kindern und Erwachsenen. *DZSM.* **2000**; 51: 100-104
- Bengtsson T, Grenegard M. Leucocyte activation by collagen-stimulated platelets in whole blood. *Scand J Clin Lab Invest.* **2002**; 62: 451-461
- Bennett P N. Effect of physical exercise on platelet adhesiveness. *Scand J Haematol.* **1972**; 9: 138-141

- Berger G, Harwell D W, Wagner D D. P-Selectin and platelet clearance. *Blood*. **1998**; 92: 4446-4452
- Bertram U, Moser M, Peter K, Kuecherer H F, Bekeredjian R, Straub A, Nordt T K, Bode C, Ruef J. Effects of different thrombolytic treatment regimen with abciximab and tirofiban on platelet aggregation and platelet-leukocyte interactions: a subgroup analysis from the GUSTO V and FASTER trials. *J Thromb Thrombolysis*. **2002**; 14: 197-203
- Bielawiec M, Kiersnowska-Rogowska B, Mysliwiec M, Perzanowski A. The behaviour of the platelet-leukocyte Aggregation in thrombotic conditions. *Folia Haematologica*. **1975**; 102: 220-229
- Bizzozzero G. Blutplättchen und Thrombose. *Zbl. med. Wissen*. **1882**; 20: 563-564
- Blair S N, Cheng Y, Holder J S. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc*. **2001**; 33: S379-399; discussion S419-320
- Blanks J E, Moll T, Eytner R, Vestweber D. Stimulation of P-selectin glycoprotein ligand-1 on mouse neutrophils activates beta 2-integrin mediated cell attachment to ICAM-1. *Eur J Immunol*. **1998**; 28: 433-443
- Bonomini M, Sirolli V, Stuard S, Settefrati N. Interactions between platelets and leukocytes during hemodialysis. *Artif Organs*. **1999**; 23: 23-28
- Bouchard B A, Tracy P B. Platelets, leukocytes, and coagulation. *Curr Opin Hematol*. **2001**; 8: 263-269
- Bourey R E, Santoro S A. Interactions of exercise, coagulation, platelets, and fibrinolysis - a brief review. *Med Sci Sports Exerc*. **1988**; 20: 439-446.
- Britten M B, Zeiher A M. Endothelfunktion und körperliche Aktivität. *DZSM*. **2000**; 51: 118-122
- Brown K K, Henson P M, Macclouf J, Moyle M, Ely J A, Worthen G S. Neutrophil-platelet adhesion: relative roles of platelet P-selectin and neutrophil beta2 (DC18) integrins. *Am J Respir Cell Mol Biol*. **1998**; 18: 100-110
- Bruehl R E, Moore K L, Lorant D E, Borregaard N, Zimmerman G A, McEver R P, Bainton D F. Leukocyte activation induces surface redistribution of P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Leukoc Biol*. **1997**; 61: 489-499
- Cadroy Y, Pillard F, Sakariassen K S, Thalamas C, Boneu B, Riviere D. Strenuous but not moderate exercise increases the thrombotic tendency in healthy sedentary male volunteers. *J Appl Physiol*. **2002**; 93: 829-833
- Cahill M R, Macey M G, Newland A C. Fixation with formaldehyde induces expression of activation dependent platelet membrane glycoproteins, P selectin (CD62) and GP53 (CD63). *Br J Haematol*. **1993**; 84: 527-529
- Celi A, Lorenzet R, Furie B, Furie B C. Platelet-leukocyte-endothelial cell interaction on the blood vessel wall. *Semin Hematol*. **1997**; 34: 327-335
- Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, De Blasi A, Ready N, Furie B C, Furie B. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1994**; 91: 8767-8771

- Cerletti C, Evangelista V, de Gaetano G. Platelet-polymorphonuclear leukocyte functional interactions: role of adhesive molecules. *Haemostasis*. **1996**; 26 Suppl 4: 20-27
- Cha Y J, Chang E A, Kim C H. Effects of endothelial cells and mononuclear leukocytes on platelet aggregation. *Haematologia*. **2000**; 30: 97-106
- Chavakis T, Preissner K T, Santoso S. Leukocyte trans-endothelial migration: JAMs and new pieces to the puzzle. *Thromb Haemost*. **2003**; 89: 13-17
- Chicharro J L, Sanchez O, Bandres F, Guantes Y, Yges A, Lucia A, Legido J C. Platelet aggregability in relation to the anaerobic threshold. *Thromb Res*. **1994**; 75: 251-257
- Chirinos J A, Heresi G A, Velasquez H, Jy W, Jimenez J J, Ahn E, Horstman L L, Soriano A O, Zambrano J P, Ahn Y S. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. **2005**; 45: 1467-1471
- Coller B S. Binding of abciximab to alpha V beta 3 and activated alpha M beta 2 receptors: with a review of platelet-leukocyte interactions. *Thromb Haemost*. **1999**; 82: 326-336
- Colwell J A. Effects of exercise on platelet function, coagulation, and fibrinolysis. *Diabet Metabolism Reviews*. **1986**; 1: 501-512
- Coppola L, Grassia A, Coppola A, Tondi G, Peluso G, Mordente S, Gombos G. Effects of a moderate-intensity aerobic program on blood viscosity, platelet aggregation and fibrinolytic balance in young and middle-aged sedentary subjects. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. **2004**; 15: 31-37
- Costill D L, Fink W J. Plasma volume changes following exercise and thermal dehydration. *J Appl Physiol*. **1974**; 37: 521-525.
- Costill D L, Saltin B. Changes in the ratio of venous to body hematocrit following dehydration. *J Appl Physiol*. **1974**; 36: 608-610.
- Cox D. Methods for monitoring platelet function. *Am Heart J*. **1998**; 135: S160-169
- Cuzzolin L, Lussignoli S, Crivellente F, Adami A, Schena F, Bellavite P, Brocco G, Benoni G. Influence of an acute exercise on neutrophil and platelet adhesion, nitric oxide plasma metabolites in inactive and active subjects. *Int J Sports Med*. **2000**; 21: 289-293
- Czyz A, Kolacz E, Angerer D, Zawilska K. Expression of activation antigens on lymphocyte surface and circulating platelet-leukocyte aggregates in ischaemic heart disease. *Kardiol Pol*. **2005**; 62: 189-200
- da Costa Martins P, Zwaginga J J. Leukocyte-platelet aggregates: new particles reflecting and effecting cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. **2005**; 94: 1120-1121
- Davis R B, Boyd D G, McKinney M E, Jones C C. Effects of exercise and exercise conditioning on blood platelet function. *Med Sci Sports Exerc*. **1990**; 22: 49-53
- Dawson A A, Ogston D. Exercise-induced thrombocytosis. *Acta Haematol*. **1969**; 42: 241-246
- de Gaetano G. Historical overview of the role of platelets in hemostasis and thrombosis. *Haematologica*. **2001**; 86: 349-356



- de Rossi L, Wessiepe M, Buhre W, Kuhlen R, Hutschenreuter G, Rossaint R. Effect of propofol on adhesion of activated platelets to leukocytes in human whole blood. *Intensive Care Med.* **2003**; 29: 1157-1163
- de Rossi L W, Horn N A, Hecker K E, Robitzsch T, Hutschenreuter G, Rossaint R. Effect of halothane and isoflurane on binding of ADP- and TRAP-6- activated platelets to leukocytes in Whole blood. *Anesthesiology.* **2002**; 96: 117-124
- Di Massimo C, Taglieri G, Penco M, Tozzi-Ciancarelli M G. Influence of aging and exercise-induced stress on human platelet function. *Clin Hemorheol Microcirc.* **1999**; 20: 105-110
- Diacovo T G, Roth S J, Buccola J M, Bainton D F, Springer T A. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-Selectin and the beta2-Integrin CD 11b/CD18. *Blood.* **1996**; 88: 146-157
- Dickhut H H, Löllgen H. Trainingsberatung für Sporttreibende. *Dt Ärzteblatt.* **1996**; 93: 1192-1198
- Diehm C, Morl H, Schettler G. Modification of blood coagulation and fibrinolysis through physical activity. *Klin Wochenschr.* **1984**; 62: 299-302.
- Dill D B, Costill D L. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol.* **1974**; 37: 247-248.
- Dole V S, Bergmeier W, Mitchell H A, Eichenberger S C, Wagner D D. Activated platelets induce Weibel-Palade body secretion and leukocyte rolling in vivo: role of P-selectin. *Blood.* **2005**:
- Dopheide S M, Yap C L, Jackson S P. Dynamic aspects of platelet adhesion under flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* **2001**; 28: 355-363
- Dore M. Platelet-leukocyte interactions. *Am Heart J.* **1998**; 135: S146-151
- Dorweiler B, Torzewski M, Dahm M, Ochsenhirt V, Lehr H A, Lackner K J, Vahl C F. A novel in vitro model for the study of plaque development in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* **2006**; 95: 182-189
- Drygas W, Kostka T, Jegier A, Kunski H. Long-term effects of different physical activity levels on coronary heart disease risk factors in middle-aged men. *Int J Sports Med.* **2000**; 21: 235-241
- Drygas W K. Changes in blood platelet function, coagulation, and fibrinolytic activity in response to moderate, exhaustive, and prolonged exercise. *Int J Sports Med.* **1988**; 9: 67-72.
- Drygas W K, Rocker L, Boldt F, Heyduck B, Altenkirch H U. [The hemostatic and fibrinolytic system in normal subjects and myocardial infarct patients. Effect of a standardized aerobic and anaerobic ergometric stress test]. *Dtsch Med Wochenschr.* **1987**; 112: 995-999.
- Ehlers R, Ustinov V, Chen Z, Zhang X, Rao R, Luscinskas F W, Lopez J, Plow E, Simon D I. Targeting platelet-leukocyte interactions: identification of the integrin Mac-1 binding site for the platelet counter receptor glycoprotein Ibalpha. *J Exp Med.* **2003**; 198: 1077-1088
- El-Sayed M S. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med.* **1996**; 22: 282-298.

- El-Sayed M S. Effects of exercise and training on blood rheology. *Sports Med.* **1998**; 26: 281-292
- El-Sayed M S. Exercise and training effects on platelets in health and disease. *Platelets.* **2002**; 13: 261-266
- El-Sayed M S, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. *Sports Med.* **2004**; 34: 181-200
- El-Sayed M S, Lin X, Rattu A J. Blood coagulation and fibrinolysis at rest and in response to maximal exercise before and after a physical conditioning programme. *Blood Coagul Fibrinolysis.* **1995**; 6: 747-752
- El-Sayed M S, Sale C, Jones P G, Chester M. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc.* **2000**; 32: 918-925.
- Elstad M R, La Pine T R, Cowley F S, McEver R P, McIntyre T M, Prescott S M, Zimmerman G A. P-selectin regulates platelet-activating factor synthesis and phagocytosis by monocytes. *J Immunol.* **1995**; 155: 2109-2122
- Esposito C J, Popescu W M, Rinder H M, Schwartz J J, Smith B R, Rinder C S. Increased leukocyte-platelet adhesion in patients with graft occlusion after peripheral vascular surgery. *Thromb Haemost.* **2003**; 90: 1128-1134
- Evangelista V, Manarini S, Collier B S, Smyth S S. Role of P-selectin, beta2-integrins, and Src tyrosine kinases in mouse neutrophil-platelet adhesion. *J Thromb Haemost.* **2003**; 1: 1048-1054
- Evangelista V, Manarini S, Dell'Elba G, Martelli N, Napoleone E, Di Santo A, Savi P, Lorenzet R. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte adhesion and platelet-dependent leukocyte activation. *Thromb Haemost.* **2005**; 94: 568-577
- Evangelista V, Manarini S, Rotondo S, Martelli N, Polischuk R, McGregor J L, de Gaetano G, Cerletti C. Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction in dynamic conditions: evidence of adhesion cascade and cross talk between P-selectin and the beta 2 integrin CD11b/CD18. *Blood.* **1996**; 88: 4183-4194
- Evangelista V, Manarini S, Sideri R, Rotondo S, Martelli N, Piccoli A, Totani L, Piccardoni P, Vestweber D, de Gaetano G, Cerletti C. Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction: P-selectin triggers protein-tyrosine phosphorylation-dependent CD11b/CD18 adhesion: role of PSGL-1 as a signaling molecule. *Blood.* **1999**; 93: 876-885
- Faraday N, Braunstein J B, Heldman A W, Bolton E D, Chiles K A, Gerstenblith G, Schulman S P. Prospective evaluation of the relationship between platelet-leukocyte conjugate formation and recurrent myocardial ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Platelets.* **2004**; 15: 9-14
- Faraday N, Scharpf R B, Dodd-o J M, Martinez E A, Rosenfeld B A, Dorman T. Leukocytes can enhance platelet-mediated aggregation and thromboxane release via interaction of P-selectin glycoprotein ligand 1 with P-selectin. *Anesthesiology.* **2001**; 94: 145-151
- Ferguson E W, Bernier L L, Banta G R, Yu-Yahiro J, Schoomaker E B. Effects of exercise and conditioning on clotting and fibrinolytic activity in men. *J Appl Physiol.* **1987**; 62: 1416-1421
- Ferguson E W, Guest M M. Exercise, physical conditioning, blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Diath Haemorrh.* **1974**; 31: 63-71.

- Field E J, MacLeod I. Platelet adherence to polymorphism. *British Medicine Journal*. **1963**; 2: 871
- Foster N K, Martyn J B, Rangno R E, Hogg J C, Pardy R L. Leukocytosis of exercise: role of cardiac output and catecholamines. *J Appl Physiol*. **1986**; 61: 2218-2223
- Fox J E. Shedding of adhesion receptors from the surface of activated platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis*. **1994**; 5: 291-304
- Franz I-W. Blutdruckverhalten während Ergometrie. *DZSM*. **2003**; 54: 55-56
- Freedman J E. CD40-CD40L and platelet function: beyond hemostasis. *Circ Res*. **2003**; 92: 944-946
- Freedman J E, Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation*. **2002**; 105: 2130-2132
- Furie B, Furie B C, Flaumenhaft R. A journey with platelet P-selectin: the molecular basis of granule secretion, signalling and cell adhesion. *Thromb Haemost*. **2001**; 86: 214-221
- Furman M I, Barnard M R, Krueger L A, Fox M L, Shilale E A, Lessard D M, Marchese P, Frelinger A L, 3rd, Goldberg R J, Michelson A D. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. **2001**; 38: 1002-1006
- Furman M I, Benoit S E, Barnard M R, Valeri C R, Borbone M L, Becker R C, Hechtman H B, Michelson A D. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. **1998**; 31: 352-358
- Furman M I, Kereiakes D J, Krueger L A, Mueller M N, Pieper K, Broderick T M, Schneider J F, Howard W L, Fox M L, Barnard M R, Frelinger A L, 3rd, Michelson A D. Leukocyte-platelet aggregation, platelet surface P-selectin, and platelet surface glycoprotein IIIa after percutaneous coronary intervention: Effects of dalteparin or unfractionated heparin in combination with abciximab. *Am Heart J*. **2001**; 142: 790-798
- Furman M I, Krueger L A, Linden M D, Barnard M R, Frelinger A L, 3rd, Michelson A D. Release of soluble CD40L from platelets is regulated by glycoprotein IIb/IIIa and actin polymerization. *J Am Coll Cardiol*. **2004**; 43: 2319-2325
- Fusman R, Rotstein R, Berliner S, Elishkevich K, Rubinstein A, Arber N, Shapira I. The concomitant appearance of aggregated erythrocytes, leukocytes and platelets in the peripheral blood of patients with risk factors for atheriothrombosis. *Clin Hemorheol Microcirc*. **2001**; 25: 165-173
- Gabriel H, Schwarz L, Steffens G, Kindermann W. Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. *Int J Sports Med*. **1992**; 13: 359-366
- Gabriel H, Urhausen A, Kindermann W. Mobilization of circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations during and after short, anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. **1992**; 65: 164-170
- Gabriel H H, Heine G, Kroger K, Ratz M, Lichtenstern C, Schmitz A, Kindermann W. Exercise and atherogenesis: where is the missing link? *Exerc Immunol Rev*. **1999**; 5: 96-102

- Gabriel H H, Kindermann W. Adhesion molecules during immune response to exercise. *Can J Physiol Pharmacol*. **1998**; 76: 512-523
- Gawaz M. *Das Blutplättchen*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 1999
- Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res*. **2004**; 61: 498-511
- Gawaz M, Fateh-Moghadam S, Pilz G, Gurland H J, Werdan K. Platelet activation and interaction with leucocytes in patients with sepsis or multiple organ failure. *Eur J Clin Invest*. **1995**; 25: 843-851
- Gawaz M, Neumann F J, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz K L, Adelsberger H, Langenbrink K, Page S, Neumeier D, Schomig A, Brand K. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation*. **1998**; 98: 1164-1171
- Gawaz M, Neumann F J, Ott I, Schiessler A, Schomig A. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation*. **1996**; 93: 229-237
- Gawaz M, Neumann F J, Schomig A. Evaluation of platelet membrane glycoproteins in coronary artery disease : consequences for diagnosis and therapy. *Circulation*. **1999**; 99: E1-E11
- Gawaz M, Reininger A, Neumann F J. Platelet function and platelet-leukocyte adhesion in symptomatic coronary heart disease. Effects of intravenous magnesium. *Thromb Res*. **1996**; 83: 341-349
- Gawaz M P, Mujais S K, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland H J. Platelet-leukocyte aggregates during hemodialysis: effect of membrane type. *Artif Organs*. **1999**; 23: 29-36
- Gawaz M P, Mujais S K, Schmidt B, Gurland H J. Platelet-leukocyte aggregation during hemodialysis. *Kidney Int*. **1994**; 46: 489-495
- Gielen S, Hambrecht R. Effects of exercise training on vascular function and myocardial perfusion. *Cardiol Clin*. **2001**; 19: 357-368
- Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation*. **2001**; 103: E1-6
- Gleerup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology*. **1995**; 46: 715-718
- Gonzales F, Manas M, Seiquer I, Quiles J, Mataix F J, Huertas J R, Martinez-Victoria E. Blood platelet function in healthy individuals of different ages. Effects of exercise and exercise conditioning. *J Sports Med Phys Fitness*. **1996**; 36: 112-116
- Graf C, Predel H G, Bjarnason-Wehrens B. Körperliche Aktivität in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit. *Kardiovaskuläre Medizin*. **2004**; 7: 119-125
- Habazettl H, Hanusch P, Kupatt C. Effects of endothelium/leukocytes/platelet interaction on myocardial ischemia--reperfusion injury. *Z Kardiol*. **2000**; 89 Suppl 9: IX/92-95

- Hagberg I A, Lyberg T. Evaluation of circulating platelet-leukocyte conjugates: a sensitive flow cytometric assay well suited for clinical studies. *Platelets*. **2000**; 11: 151-160
- Hakim A A, Curb J D, Petrovitch H, Rodriguez B L, Yano K, Ross G W, White L R, Abbott R D. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. **1999**; 100: 9-13
- Halle M. Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung: Einfluss von körperlichem Training auf Morphologie und Funktion der Koronargefäße. *DZSM*. **2004**; 55: 66-69
- Halle M, Berg A, Hasenfuss G. Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung - Körperliches Training als Therapiepeiler. *Dt Ärzteblatt*. **2003**; 100: 2650-2656
- Hamburger S A, McEver R P. GMP-140 mediates adhesion of stimulated platelets to neutrophils. *Blood*. **1990**; 75: 550-554
- Heine O, Dufaux B, Prinz U, Soll C, Rost R. Auswirkungen einer körperlichen Belastung auf die Granulozyten. *DZSM*. **1993**; 44: 412-420
- Henn V, Slupsky J R, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, Kroczeck R A. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. **1998**; 391: 591-594
- Henn V, Steinbach S, Buchner K, Presek P, Kroczeck R A. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood*. **2001**; 98: 1047-1054
- Hentzen E R, Neelamegham S, Kansas G S, Benanti J A, McIntire L V, Smith C W, Simon S I. Sequential binding of CD11a/CD18 and CD11b/CD18 defines neutrophil capture and stable adhesion to intercellular adhesion molecule-1. *Blood*. **2000**; 95: 911-920
- Herm K P. Methoden der Körperfettbestimmung. *DZSM*. **2003**; 54: 153-154
- Hilberg T. Thrombozytenaktivität und Thrombozyten-Leukozyten-Konjugate als Marker in der Sportmedizin. *J Lab Med*. **2005**; 29: 384-392
- Hilberg T, Eichler E, Glaser D, Schmidt V, Gabriel H H. Platelet activity, reactivity and platelet-leukocyte conjugate formation before and after exhaustive or moderate exercise in patients with IDDM. *Platelets*. **2004**; 15: 101-108
- Hilberg T, Glaser D, Koksche M, Schmidt V, Soßdorf M, Gabriel H H W. Differentiation of platelet-leukocyte conjugate formation by short term exercise. *Clin Hemorheol Microcirc*. **2004**; 31: 217-226
- Hilberg T, Glaser D, Schmidt V, Losche W, Franke G, Schneider K, Gabriel H H. Short-term exercise and platelet activity, sensitivity to agonist, and platelet-leukocyte conjugate formation. *Platelets*. **2003**; 14: 67-74
- Hilberg T, Schmidt V, Glaser D, Schammne D, Losche W, Gabriel H H. Platelet activity, sensitivity to agonist, and platelet-leukocyte conjugate formation after long-term exercise. *Platelets*. **2002**; 13: 273-277
- Hillis G S, Flapan A D. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart*. **1998**; 79: 429-431

- Hirafuji M, Shinoda H. Platelet-leukocyte interaction in adhesion to endothelial cells induced by platelet-activating factor in vitro. *Br J Pharmacol.* **1991**; 103: 1333-1338
- Hoffmeister H M, Heller W, Seipel L. Blood coagulation and fibrinolysis in arteriosclerosis. *Z Kardiol.* **1999**; 88: 315-323
- Hollmann W, Hettinger T. *Sportmedizin.* Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2000
- Holme P A, Orvim U, Harmes M J, Solum N O, Brosstad F R, Barstad R M, Sakariassen K S. Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation at blood flow conditions as in arteries with a severe stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **1997**; 17: 646-653
- Höltke V, Steuer M, Jöns H, Krakor S, Steinacker T, Jakob E. Das Marathonprojekt-Hellersen-Vom Jogger zum Marathonläufer in 6 Monaten. *DZSM.* **2005**; 7-8: 237
- Horn N A, Anastase D M, Hecker K E, Baumert J H, Robitzsch T, Rossaint R. Epinephrine enhances platelet-neutrophil adhesion in whole blood in vitro. *Anesth Analg.* **2005**; 100:
- Hu H, Li N, Yngen M, Ostenson C G, Wallen N H, Hjendahl P. Enhanced leukocyte-platelet cross-talk in Type 1 diabetes mellitus: relationship to microangiopathy. *J Thromb Haemost.* **2004**; 2: 58-64
- Hu H, Varon D, Hjendahl P, Savion N, Schulman S, Li N. Platelet-leukocyte aggregation under shear stress: differential involvement of selectins and integrins. *Thromb Haemost.* **2003**; 90: 679-687
- Ikarugi H, Taka T, Nakajima S, Noguchi T, Watanabe S, Sasaki Y, Haga S, Ueda T, Seki J, Yamamoto J. Norepinephrin, but not epinephrin, enhances platelet reactivity and coagulation after exercise in humans. *J Appl Physiol.* **1999**; 86: 133-138
- Ikkala E, Myllyla G, Sarajas H S. Platelet adhesiveness and ADP-induced platelet aggregation in exercise. *Ann Med Exp Biol Fenn.* **1966**; 44: 88-92
- Inui K, Shimazaki Y, Watanabe T, Kuraoka S, Uesho K, Uchida T, Shiono S. Aprotinin reduces the expression of p-selectin on the surface of platelet and leukocyte-platelet conjugates. *Artif Organs.* **1998**; 22: 1018-1022
- Inwald D P, McDonald A, Peters M J, Callard R E, Klein N J. CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circ Res.* **2003**; 92: 1041-1048
- Jaffe E A, Ruggiero J T, Falcone D J. Monocytes and macrophages synthesize and secrete thrombospondin. *Blood.* **1985**; 65: 79-84
- Jaster M, Schwimmbeck P, Spencker S, Schultheiss H P, Rauch U. Randomized comparison of platelet-leukocyte aggregates and platelet activation in blood: heparin-coated coiled wire stent implantation versus balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Thromb Res.* **2003**; 112: 285-289
- Jensen M K, de Nully Brown P, Lund B V, Nielsen O J, Hasselbalch H C. Increased circulating platelet-leukocyte aggregates in myeloproliferative disorders is correlated to previous thrombosis, platelet activation and platelet count. *Eur J Haematol.* **2001**; 66: 143-151

- Jensen P N, Glud T K, Arnfred T. Platelet number and platelet volume in healthy young men during exercise and changes in posture. *Scand J Clin Lab Invest*. **1984**; 44: 735-738.
- Jensen-Urstad K, Bouvier F, Jensen-Urstad M. Preserved vascular reactivity in elderly male athletes. *Scand J Med Sci Sports*. **1999**; 9: 88-91
- Johnson M, Ramey E, Ramwell P W. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature*. **1975**; 253: 355-357
- Jungi T W, Spycher M O, Nydegger U E, Barandun S. Platelet-leukocyte interaction: selective binding of thrombin-stimulated platelets to human monocytes, polymorphonuclear leukocytes, and related cell lines. *Blood*. **1986**; 67: 629-636
- Jurk K, Kehrel B. Die zentrale Rolle der Thrombozyten im neuen Verständnis der Hämostase. *Haemostasiologie*. **2005**; 25: 39-49
- Jurk K, Kehrel B E. Platelets: Physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*. **2005**; 31: 381-392
- Kaplar M, Kappelmayer J, Veszpremi A, Szabo K, Udvardy M. The possible association of in vivo leukocyte-platelet heterophilic aggregate formation and the development of diabetic angiopathy. *Platelets*. **2001**; 12: 419-422
- Kasjanova D, Balaz V. Age-related changes in human platelet function in vitro. *Mech Ageing Dev*. **1986**; 37: 175-182
- Kaul S, Waack B J, Padgett R C, Brooks R M, Heistad D D. Interaction of human platelets and leukocytes in modulation of vascular tone. *Am J Physiol*. **1994**; 266: 1706-1714
- Kehrel B. Blutplättchen: Biochemie und Physiologie. *Hämostaseologie*. **2003**; 23: 149-158
- Kehrel B, Flicker E, Wigbels B, Osterfeld M, van de Loo J, Luscher E F. Thrombospondin measured in whole blood - an indicator of platelet activation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. **1996**; 7: 202-205
- Kestin A S, Ellis P A, Barnard M R, Errichetti A, Rosner B A, Michelson A D. Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation*. **1993**; 88: 1502-1511
- Kestin A S, Valeri C R, Khuri S F, Loscalzo J, Ellis P A, MacGregor H, Birjiniuk V, Ouimet H, Pasche B, Nelson M J, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood*. **1993**; 82: 107-117
- Khairy M, Lasne D, Amelot A, Crespín M, Rendu F, Aiach M, Bachelot-Loza C. Polymorphonuclear leukocyte and monocyte activation induced by plasma from patients with heparin-induced thrombocytopenia in whole blood. *Thromb Haemost*. **2004**; 92: 1411-1419
- Kieffer N, Phillips D R. Platelet membrane glycoproteins: functions in cellular interactions. *Annu Rev Cell Biol*. **1990**; 6: 329-357
- Kindermann W. Ergometrie-Empfehlungen für die ärztliche Praxis. *DZSM*. **1987**; 38: 244-268
- Kindermann W. Plötzlicher Herztod beim Sport. *DZSM*. **2005**; 56: 106-107

- Kirschenbaum L A, Adler D, Astiz M E, Barua R S, Saha D, Rackow E C. Mechanisms of platelet-neutrophil interactions and effects on cell filtration in septic shock. *Shock*. **2002**; 17: 508-512
- Kjaer M, Christensen N J, Sonne B, Richter E A, Galbo H. Effect of exercise on epinephrine turnover in trained and untrained male subjects. *J Appl Physiol*. **1985**; 59: 1061-1067
- Kjeldsberg C R, Swanson J. Platelet satellitism. *Blood*. **1974**; 43: 831-836
- Klinkhardt U, Bauersachs R, Adams J, Graff J, Lindhoff-Last E, Harder S. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease. *Clin Pharmacol Ther*. **2003**; 73: 232-241
- Klinkhardt U, Dragutinovic I, Harder S. P-Selectin (CD62p) and P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) polymorphisms: minor phenotypic differences in the formation of platelet-leukocyte aggregates and response to clopidogrel. *Int J Clin Pharmacol Therapeutics*. **2005**; 43: 255-263
- Klinkhardt U, Graff J, Harder S. Clopidogrel, but not abciximab, reduces platelet leukocyte conjugates and P-selectin expression in a human ex vivo in vitro model. *Clin Pharmacol Ther*. **2002**; 71: 176-185
- Knudsen J B, Brodthagen U, Gormsen J, Jordal R, Norregaard-Hansen K, Paulev P E. Platelet function and fibrinolytic activity following distance running. *Scand J Haematol*. **1982**; 29: 425-430.
- Koenig W, Ernst E. Exercise and thrombosis. *Coron Artery Dis*. **2000**; 11: 123-127.
- Koenig W, Hoffmeister A, Khuseyinova N, Imhof A. Atherosklerose als inflammatorischer Prozess. *Dt Ärzteblatt*. **2003**; 100: 117-126
- Kohut M L, Thompson J R, Lee W, Cunnick J E. Exercise training- induced adaptations of immune response are mediated by beta-adrenergic receptors in aged but not in young mice. *J Appl Physiol*. **2004**; 96: 1312-1322
- Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res*. **2005**; 67: 187-197
- Konstantinova E, Tolstaya T, Prishchep S, Milutin A, Mironova E, Ivanova L. Plasma lipid levels, blood rheology, platelet aggregation, microcirculation state and oxygen transfer to tissue in young and middle-aged healthy people. *Clin Hemorheol Microcirc*. **2004**; 30: 443-448
- Konstantopoulos K, Neelamegham S, Burns A R, Hentzen E, Kansas G S, Snapp K R, Berg E L, Hellums J D, Smith C W, McIntire L V, Simon S I. Venous levels of shear support neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in blood via P-selectin and beta2-integrin. *Circulation*. **1998**; 98: 873-882
- Kumpuris A G, Luchi R J, Waddell C C, Miller R R. Production of circulating platelet aggregates by exercise in coronary patients. *Circulation*. **1980**; 61: 62-65
- Kunicki T J. Platelet membrane glycoproteins and their function: an overview. *Blut*. **1989**; 59: 30-34
- Larsen E, Celi A, Gilbert G E, Furie B C, Erban J K, Bonfanti R, Wagner D D, Furie B. PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell*. **1989**; 59: 305-312



- Larsson P T, Wallen N H, Hjerdahl P. Norepinephrin-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation*. **1994**; 89: 1951-1957
- Laufs U, Böhm M. "Anti-Aging" aus kardiologischer Sicht. *Der Urologe*. **2004**; 43: 587-596
- Lee I M, Paffenbarger R S, Jr. Preventing coronary heart disease - The role of physical activity. *The Physican and Sportsmedicine*. **2001**; 29: 37-52
- Lee K W, Lip G Y. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Arch Intern Med*. **2003**; 163: 2368-2392
- Lee K W, Lip G Y. Acute versus habitual exercise, thrombogenesis and exercise intensity. *Thromb Haemost*. **2004**; 91: 416-419
- Lehr H A, Olofsson A M, Carew T E, Vajkoczy P, von Andrian U H, Hubner C, Berndt M C, Steinberg D, Messmer K, Arfors K E. P-selectin mediates the interaction of circulating leukocytes with platelets and microvascular endothelium in response to oxidized lipoprotein in vivo. *Lab Invest*. **1994**; 71: 380-386
- Li N, Goodall A H, Hjerdahl P. A sensitive flow cytometric assay for circulating platelet-leucocyte aggregates. *Br J Haematol*. **1997**; 99: 808-816
- Li N, Goodall A H, Hjerdahl P. Efficient flow cytometric assay for platelet-leukocyte aggregates in whole blood using fluorescence signal triggering. *Cytometry*. **1999**; 35: 154-161
- Li N, Hu H, Lindqvist M, Wikstrom-Jonsson E, Goodall A H, Hjerdahl P. Platelet-leukocyte cross talk in whole blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **2000**; 20: 2702-2708
- Li N, Wallen N H, Hjerdahl P. Evidence for prothrombotic effects of exercise and limited protection by aspirin. *Circulation*. **1999**; 100: 1374-1379
- Li Y, Becker K C, Slatkin D, Spencer F, Becker R C. The effect of temperature variation in vitro on platelet-leukocyte interactions and individual prothrombotic potential. *J Thromb Thrombolysis*. **2004**; 18: 19-23
- Lindmark E, Tenno T, Siegbahn A. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **2000**; 20: 2322-2328
- Loike J D, Sodeik B, Cao L, Leucona S, Weitz J I, Detmers P A, Wright S D, Silverstein S C. CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1991**; 88: 1044-1048
- Löllgen H. Primärprävention kardialer Erkrankungen - Stellenwert der körperlichen Aktivität. *Dt Ärzteblatt*. **2003**; 100: 828-834
- Löllgen H. Das Anstrengungsempfinden. *DZSM*. **2004**; 55: 299-300
- Lommatzsch M, Zingler D, Schubaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow J C. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging*. **2005**; 26: 115-123
- Lowe G D. Virchow's Triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb*. **2004**; 33: 455-457

- Maassen N. Der pH-Wert des Blutes bei körperlicher Belastung. *DZSM*. **1999**; 50: 362-367
- Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Cheetham C, Goodman C, Taylor R, Green D. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2000**; 279: H1999-2005
- Mant M J, Kappagoda C T, Quinlan J. Lack of effect of exercise on platelet activation and platelet reactivity. *J Appl Physiol*. **1984**; 57: 1333-1337
- Marin J, Rodriguez-Martinez M A. Age-related changes in vascular responses. *Exp Gerontol*. **1999**; 34: 503-512
- Massberg S, Brand K, Grüner S, Page S, Müller E, Müller I, Bergmeier W, Richter T, Lorenz M, Konrad I, Nieswandt B, Gawaz M. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med*. **2002**; 196: 887-896
- Massberg S, Schulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Seminars in Vascular Medicine*. **2003**; 3: 147-161
- Massberg S, Schürzinger K, Lorenz M, Konrad I, Schulz C, Plesnila N, Kennerknecht E, Rudelius M, Sauer S, Braun S, Kremmer E, Emambokus N, Framton J, Gawaz M. Platelet adhesion via glycoprotein IIb integrin is critical for atheroprogession and focal cerebral ischemia. *Circulation*. **2005**; 112: 1180-1188
- Matzdorff A C, Berchner D, Kuhnel G, Kemkes-Matthes B, Pralle H, Voss R. Relative and absolute changes of activated platelets, microparticles and platelet aggregates after activation in vitro. *Haemostasis*. **1998**; 28: 277-288
- Matzdorff A C, Kemkes-Matthes B, Voss R, Pralle H. Comparison of beta-thromboglobulin, flow cytometry, and platelet aggregometry to study platelet activation. *Haemostasis*. **1996**; 26: 98-106
- Matzdorff A C, Kuhnel G, Kemkes-Matthes B, Pralle H. Quantitative assessment of platelets, platelet microparticles, and platelet aggregates with flow cytometry. *J Lab Clin Med*. **1998**; 131: 507-517
- May A E, Neumann F J, Gawaz M, Ott I, Walter H, Schomig A. Reduction of monocyte-platelet interaction and monocyte activation in patients receiving antiplatelet therapy after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. **1997**; 18: 1913-1920
- McEver R P. Properties of GMP-140, an inducible granule membrane protein of platelets and endothelium. *Blood Cells*. **1990**; 16: 73-80; discussion 80-73
- McEver R P. GMP-140: a receptor for neutrophils and monocytes on activated platelets and endothelium. *J Cell Biochem*. **1991**; 45: 156-161
- McEver R P. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb Haemost*. **2001**; 86: 746-756
- McEver R P, Cummings R D. Role of PSGL-1 binding to selectins in leukocyte recruitment. *J Clin Invest*. **1997**; 100: S97-103
- McGregor L, Martin J, McGregor J L. Platelet-leukocyte aggregates and derived microparticles in inflammation, vascular remodelling and thrombosis. *Frontiers in Bioscience*. **2006**; 11: 830-837

- Mehta J, Mehta P. Comparison of platelet function during exercise in normal subjects and coronary artery disease patients: Potential role of platelet activation in myocardial ischemia. *Am Heart J.* **1982**; 103: 49-53
- Mehta J L, Nicolini F A, Donnelly W H, Nichols W W. Platelet-Leukocyte-Endothelial Interaction in Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* **1992**; 69: 8-13
- Merten M, Chow T, Hellums J D, Thiagarajan P. A new role for P-selectin in shear-induced platelet aggregation. *Circulation.* **2000**; 102: 2045-2050
- Merten M, Thiagarajan P. P-selectin in arterial thrombosis. *Z Kardiol.* **2004**; 93: 855-863
- Meyer T, Auracher M, Heeg K, Kindermann W. Ist eine betont niedrige Intensität im gesundheitssportlichen Ausdauertraining angemessen? *DZSM.* **2005**; 7-8: 238
- Meyer T, Kindermann W. Die maximale Sauerstoffaufnahme. *DZSM.* **1999**; 50: 285-286
- Michelson A D. Flow cytometry: a clinical test of platelet function. *Blood.* **1996**; 87: 4925-4936
- Michelson A D. *Platelets*: Elsevier Science USA; 2002
- Michelson A D, Barnard M R, Hechtman H B, MacGregor H, Connolly R J, Loscalzo J, Valeri C R. In vivo tracking of platelets: circulating degranulated platelets rapidly lose surface P-selectin but continue to circulate and function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1996**; 93: 11877-11882
- Michelson A D, Barnard M R, Krueger L A, Frelinger A L, 3rd, Furman M I. Evaluation of platelet function by flow cytometry. *Methods.* **2000**; 21: 259-270
- Michelson A D, Barnard M R, Krueger L A, Valeri C R, Furman M I. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation.* **2001**; 104: 1533-1537
- Michelson A D, Furman M I. Laboratory markers of platelet activation and their clinical significance. *Curr Opin Hematol.* **1999**; 6: 342-348
- Mockel M, Ulrich N V, Heller G, Jr., Rocker L, Hansen R, Riess H, Patscheke H, Stork T, Frei U, Ruf A. Platelet activation through triathlon competition in ultra-endurance trained athletes: impact of thrombin and plasmin generation and catecholamine release. *Int J Sports Med.* **2001**; 22: 337-343
- Mockel M, Ulrich N V, Rocker L, Ruf A, Klefisch F, Patscheke H, Eichstadt H, Stork T, Frei U. Exhaustive cycle exercise induces P-selectin expression, coagulation, and fibrinolysis activation in ultraendurance athletes. *Thromb Res.* **1999**; 94: 263-269
- Moore K L. Structure and Function of P-Selectin Glycoprotein Ligand-1. *Leukemia Lymphoma.* **1998**; 29: 1-15
- Moore K L, Patel K D, Bruehl R E, Li F, Johnson D A, Lichenstein H S, Cummings R D, Bainton D F, McEver R P. P-selectin glycoprotein ligand-1 mediates rolling of human neutrophils on P-selectin. *J Cell Biol.* **1995**; 128: 661-671

- Moore K L, Varki A, McEver R P. GMP-140 binds to a glycoprotein receptor on human neutrophils: evidence for a lectin-like interaction. *J Cell Biol.* **1991**; 112: 491-499
- Müller-Berghaus G, Müller-Eckhardt C. Physiologie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. *Transfusionsmedizin.* **1988**:
- Müller-Berghaus G, Pötzsch B. *Hämostasiologie.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 1998
- Murohara T, Ikeda H, Otsuka Y, Aoki M, Haramaki N, Katoh A, Takajo Y, Imaizumi T. Inhibition of platelet adherence to mononuclear cells by alpha-tocopherol: role of P-selectin. *Circulation.* **2004**; 110: 141-148
- Nagata K, Tsuji T, Hanai N, Irimura T. Role of O-linked carbohydrate chains on leukocyte cell membranes in platelet-induced leukocyte activation. *J Biol Chem.* **1994**; 269: 23290-23295
- Nagata K, Tsuji T, Todoroki N, Katagiri Y, Tanoue K, Yamazaki H, Hanai N, Irimura T. Activated platelets induce superoxide anion release by monocytes and neutrophils through P-selectin (CD62). *J Immunol.* **1993**; 151: 3267-3273
- Neumann F J, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, Sticherling C, Meinl C, May A, Schomig A. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation.* **1997**; 95: 2387-2394
- Neumann F J, Zohlnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* **1999**; 34: 1420-1426
- Niebauer J, Cooke J P. Cardiovascular effects of exercise: Role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol.* **1996**; 28: 1652-1660
- Niebauer J, Schuler G. [The anti-atherogenic mechanism of action of physical training in patients with coronary heart disease]. *Z Kardiol.* **2001**; 90: 799-806
- Nikolaidis M G, Protosygellou M D, Petridou A, Tsalis G, Tsigillis N, Mouglos V. Hematologic and biochemical profile of juvenile and adult athletes of both sexes: implication for clinical evaluation. *Int J Sports Med.* **2003**; 24: 506-511
- Novosadova J. The changes in hematocrit, hemoglobin, plasma volume and proteins during and after different types of exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* **1977**; 36: 223-230.
- Ogura H, Kawasaki T, Tanaka H, Koh T, Tanaka R, Ozeki Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. Activated platelets enhance microparticle formation and platelet-leukocyte interaction in severe trauma and sepsis. *J Trauma.* **2001**; 50: 801-809
- Ohri V C, Chatterji J C, Das B K, Akhtar M, Tewari S C, Bhattacharji P, Behl A. Effect of submaximal exercise on haematocrit, platelet count, platelet aggregation and blood fibrinogen levels. *J Sports Med Phys Fitness.* **1983**; 23: 127-130.
- Osterud B. Cellular interactions in tissue factor expression by blood monocytes. *Blood Coagul Fibrinolysis.* **1995**; 6 Suppl 1: S20-25
- Osterud B. A global view on the role of monocytes and platelets in atherogenesis. *Thromb Res.* **1997**; 85: 1-22

- Osterud B. Tissue factor expression by monocytes: regulation and pathophysiological roles. *Blood Coagul Fibrinolysis*. **1998**; 9 Suppl 1: S9-14
- Osterud B. The role of platelets in decrypting monocyte tissue factor. *Semin Hematol*. **2001**; 38: 2-5
- Ott I, Neumann F J, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation*. **1996**; 94: 1239-1246
- Paffenbarger R S, Jr., Hyde R T, Wing A L, Hsieh C C. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*. **1986**; 314: 605-613
- Pasqualini L, Pirro M, Lombardini R, Ciuffetti G, Dragani P, Mannarino E. A human model of platelet-leucocyte adhesive interactions during controlled ischaemia in patients with peripheral vascular disease. *J Clin Pathol*. **2002**; 55: 946-950
- Patel P B, Pfau S E, Cleman M W, Brennan J J, Howes C, Remetz M, Cabin H S, Setaro J F, Rinder H M. Comparison of coronary artery specific leukocyte-platelet conjugate formation in unstable versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. **2004**; 93: 410-413
- Pegrum G D, Harrison K M, Shaw S, Haselton A, Wolff S. Effect of prolonged exercise on platelet adhesiveness. *Nature*. **1967**; 213: 301-302
- Perkkiö J, Wurzinger L J, Schmid-Schoenbein H. Fahraeus-Vejlens effect: Margination of platelets and leukocytes in blood flow through branches. *Thromb Res*. **1988**; 50: 357-364
- Perneby C, Wallen N H, Hu H, Li N, Hjendahl P. Prothrombotic responses to exercise are little influenced by clopidogrel treatment. *Thromb Res*. **2004**; 114: 235-243
- Petersen A M, Pedersen B K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. **2005**; 98: 1154-1162
- Polgar J, Matuskova J, Wagner D D. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost*. **2005**; 3: 1590-1596
- Rauramaa R, Leon A S. Physical activity and risk of cardiovascular disease in middle-aged individuals. Recommendations. *Sports Med*. **1996**; 22: 65-69.
- Redlich H, Vickers J, Lösche W, Heptinstall S, Kehrel B, Spangenberg P. Formation of platelet-leukocyte conjugates in whole blood. *Platelets*. **1997**; 8: 419-425
- Reed G L, Fitzgerald M L, Polgar J. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the "secrete" life of thrombocytes. *Blood*. **2000**; 96: 3334-3342
- Rinder C, Fitch J. Amplification of the inflammatory response: adhesion molecules associated with platelet/white cell responses. *J Cardiovasc Pharmacol*. **1996**; 27 Suppl 1: S6-12
- Rinder C S, Bonan J L, Rinder H M, Mathew J, Hines R, Smith B R. Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood*. **1992**; 79: 1201-1205
- Rinder C S, Gaal D, Student L A, Smith B R. Platelet-leukocyte activation and modulation of adhesion receptors in pediatric patients with congenital heart disease undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **1994**; 107: 280-288
- Rinder H M, Bonan J L, Rinder C S, Ault K A, Smith B R. Dynamics of leukocyte-platelet adhesion in whole blood. *Blood*. **1991**; 78: 1730-1737

- Rinder H M, Bonan J L, Rinder C S, Ault K A, Smith B R. Activated and unactivated platelet adhesion to monocytes and neutrophils. *Blood*. **1991**; 78: 1760-1769
- Rinder H M, Tracey J L, Rinder C S, Leitenberg D, Smith B R. Neutrophil but not monocyte activation inhibits P-selectin-mediated platelet adhesion. *Thromb Haemost*. **1994**; 72: 750-756
- Ritchie J L, Alexander H D, Rea I M. Flow cytometry analysis of platelet P-selectin expression in whole blood--methodological considerations. *Clin Lab Haematol*. **2000**; 22: 359-363
- Röcker K, Dickhut H H. Praxis der Laktatmessung. *DZSM*. **2001**; 52: 33-34
- Röcker L, Drygas W K, Heyduck B. Blood platelet activation and increase in thrombin activity following a marathon race. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. **1986**; 55: 374-380
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. **1999**; 340: 115-126
- Rothe G, Schmitz G. Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies. Working Group on Flow Cytometry and Image Analysis. *Leukemia*. **1996**; 10: 877-895
- Ruf A, Patscheke H. Flow cytometric detection of activated platelets: comparison of determining shape change, fibrinogen binding, and P-selectin expression. *Semin Thromb Hemost*. **1995**; 21: 146-151
- Ruf A, Patscheke H. Platelet-induced neutrophil activation: platelet-expressed fibrinogen induces the oxidative burst in neutrophils by an interaction with CD11C/CD18. *Br J Haematol*. **1995**; 90: 791-796
- Ruggeri Z M. Platelets in atherothrombosis. *Nature Medicine*. **2002**; 8: 1227-1234
- Sadeghi H M, Schnelle J F, Thoma J K, Nishanian P, Fahey J L. Phenotypic and functional characteristics of circulating monocytes of elderly persons. *Exp Gerontol*. **1999**; 34: 959-970
- Santoso S, Sachs U J, Kroll H, Linder M, Ruf A, Preissner K T, Chavakis T. The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1. *J Exp Med*. **2002**; 196: 679-691
- Sarajas H S. Reaction patterns of blood platelets in exercise. Characteristics, origin and possible coronary implications. *Adv Cardiol*. **1976**; 18: 176-195
- Sarajas H S, Konttinen A, Frick M H. Thrombocytosis evoked by exercise. *Nature*. **1961**; 4804: 721-722
- Sarma J, Laan C A, Alam S, Jha A, Fox K A, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation*. **2002**; 105: 2166-2171
- Sasaki Y, Morimoto A, Ishii I, Morita S, Tsukahara M, Yamamoto J. Preventive effect of long-term aerobic exercise on thrombus formation in rat cerebral vessels. *Haemostasis*. **1995**; 25: 212-217
- Scharhag J. Die Belastungsleukozytose. *DZSM*. **2004**; 55: 57-58
- Schmidt V, Hilberg T, Franke G, Glaser D, Gabriel H H. Paraformaldehyde fixation induces a systematic activation of platelets. *Platelets*. **2003**; 14: 287-294

- Schmidtke D W, Diamond S L. Direct observation of membrane tethers formed during neutrophil attachment to platelets or P-selectin under physiological flow. *J Cell Biol.* **2000**; 149: 719-730
- Schmitz G, Rothe G, Ruf A, Barlage S, Tschöpe D, Clemetson K J, Goodall A H, Michelson A D, Nurden A T, Shankey T V. European Working Group on Clinical Cell Analysis: Consensus protocol for the flow cytometric characterisation of platelet function. *Thromb Haemost.* **1998**; 79: 885-896
- Scholz T, Zhao L, Temmler U, Bath P, Heptinstall S, Losche W. The GPIIb/IIIa antagonist eptifibatide markedly potentiates platelet-leukocyte interaction and tissue factor expression following platelet activation in whole blood in vitro. *Platelets.* **2002**; 13: 401-406
- Schwarz L, Heeg K, Meyer T, Auracher M, Kindermann W, Urhausen A. Einfluss eines 12wöchigen Ausdauertrainings auf die Herzfrequenzvariabilität. *DZSM.* **2005**; 7-8: 209
- Sesso H D, Paffenbarger R S, Jr., Lee I M. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation.* **2000**; 102: 975-980
- Shattil S J, Cunningham M, Hoxie J A. Detection of activated platelets in whole blood using activation-dependent monoclonal antibodies and flow cytometry. *Blood.* **1987**; 70: 307-315
- Shattil S J, Hoxie J A, Cunningham M, Brass L F. Changes in the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex during platelet activation. *J Biol Chem.* **1985**; 260: 11107-11114
- Shephard R J. How much physical activity is needed for good health? *Int J Sports Med.* **1999**; 20: 23-27
- Simon D I, Chen Z, Xu H, Li C Q, Dong J F, McIntire L V, Ballantyne C M, Zhang L, Furman M I, Berndt M C, Lopez J A. Platelet Glycoprotein Ib alpha is a Counterreceptor for the Leukocyte Integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J Exp Med.* **2000**; 192: 193-204
- Simon D I, Xu H, Ortlepp S, Rogers C, Rao N K. 7E3 Monoclonal Antibody directed against the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the Leukocyte Integrin Mac-1 and blocks Adhesion to Fibrinogen and ICAM-1. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* **1997**; 17: 528-535
- Skinner J S. Körperliche Aktivität und Gesundheit: Welche Bedeutung hat die Trainingsintensität? *DZSM.* **2001**; 52: 211-214
- Spangenberg P, Redlich H, Bergmann I, Losche W, Gotzrath M, Kehrel B. The platelet glycoprotein IIb/IIIa complex is involved in the adhesion of activated platelets to leukocytes. *Thromb Haemost.* **1993**; 70: 514-521
- Stegmann H, Kindermann W, Schnabel A. Lactate kinetics and individual anaerobic threshold. *Int J Sports Med.* **1981**; 2: 160-165
- Steinacker J M, Liu Y, Reißnecker S. Abbruchkriterien bei der Ergometrie. *DZSM.* **2002**; 53: 228-229
- Steiner S, Seidinger D, Huber K, Kaun C, Minar E, Kopp C W. Effect of glycoprotein IIb/IIIa antagonist abciximab on monocyte-platelet aggregates and tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2003**; 23: 1697-1702

- Steinhuberl S R, Moliterno D J. The role of the platelet in pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs*. **2005**; 5: 1-10
- Stenberg P E, McEver R P, Shuman M A, Jacques Y V, Bainton D F. A platelet alpha-granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation. *J Cell Biol*. **1985**; 101: 880-886
- Storey R F, Heptinstall S. Laboratory investigation of platelet function. *Clin Lab Haematol*. **1999**; 21: 317-329
- Storey R F, Judge H M, Wilcox R G, Heptinstall S. Inhibition of ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation by clopidogrel and the P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist AR-C69931MX but not aspirin. *Thromb Haemost*. **2002**; 88: 488-494
- Streiff M, Bell W R. Exercise and hemostasis in humans. *Semin Hematol*. **1994**; 31: 155-165
- Strobel G. Wechselwirkungen zwischen Katecholaminen, beta-Adrenorezeptoren, akuter körperlicher Belastung und Training. *DZSM*. **2002**; 53: 102-106
- Suehiro A, Uedaa M, Suehiroh M, Ohe Y, Kakishitaa E. Evaluation of platelet hyperfunction in aged subjects using spontaneous platelet aggregation in whole blood. *Archives of gerontology and geriatrics*. **1995**; 21: 277-283
- Swank R L. Platelet-Leukocyte Aggregates. *Bibliotheca anatomica*. **1976**; 16: 475-477
- Szabo S, Etzel D, Ehlers R, Walter T, Kazmaier S, Helber U, Hoffmeister A. Combined thrombolysis with abciximab favourably influences platelet-leukocyte interactions and platelet activation in acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. **2005**; 20: 155-161
- Szabo S, Walter T, Etzel D, Ehlers R, Kazmaier S, Beyer M E, Hoffmeister H M. Beneficial effects of reteplase in combination with abciximab: platelet/leukocyte interactions and coagulation system. *Int J Clin Pharmacol Res*. **2003**; 23: 37-40
- Tanaka H, Shimizu S, Ohmori F, Muraoka Y, M. K, Yoshizawa M, Kagaya A. Increases in blood flow and shearstress to nonworking limbs during incremental exercise. *Med Sci Sports Exerc*. **2006**; 38: 81-85
- Tanaka Y, Hashimoto M, Masumura S. Effects of exercise on platelet and aortic functions in aged rats. *Acta Physiol Scand*. **2003**; 179: 155-165
- Taniguchi N, Furui H, Yamauchi K, Sotobata I. Effects of treadmill exercise on platelet functions and blood coagulating activities in healthy men. *Jpn Heart J*. **1984**; 25: 167-180.
- Tedder T F, Steeber D A, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *Faseb J*. **1995**; 9: 866-873
- Tschoepe D, Rauch U, Schwippert B. Platelet-leukocyte-cross-talk in diabetes mellitus. *Horm Metab Res*. **1997**; 29: 631-635
- Tsuji S, Sugimoto M, Miyata S, Kuwahara M, Kinoshita S, Yoshioka A. Real-time analysis of mural thrombus formation in various platelet aggregation disorders: distinct shear-depent roles of platelet receptors and adhesive proteins under flow. *Hemostasis, Thrombosis and vascular Biology*. **1999**; 94: 968-975



- Tzeng D Y, Deuel T F, Huang J S, Senior R M, Boxer L A, Baehner R L. Platelet-derived growth factor promotes polymorphonuclear leukocyte activation. *Blood*. **1984**; 64: 1123-1128
- Urhausen A, Kindermann W. Der plötzliche Herztod im Sport. *Ther Umsch*. **1998**; 55: 229-234
- Urhausen A, Weiler B, Coen B, Kindermann W. Plasma catecholamines during endurance exercise of different intensities as related to the individual anaerobic threshold. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. **1994**; 69: 16-20
- Urhausen A, Weiler B, Kindermann W. Heart rate, blood lactate, and catecholamines during ergometer and on water rowing. *Int J Sports Med*. **1993**; 14 Suppl 1: S20-S23
- van den Burg P J, Hospers J E, van Vliet M, Mosterd W L, Bouma B N, Huisveld I A. Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb Haemost*. **1995**; 74: 1457-1464
- van den Burg P J, Hospers J E, van Vliet M, Mosterd W L, Bouma B N, Huisveld I A. Effect of endurance training and seasonal fluctuation on coagulation and fibrinolysis in young sedentary men. *J Appl Physiol*. **1997**; 82: 613-620
- Vonbank K, Gabriel H, Haber P. Kardioprotektive Mechanismen durch Training-klinische Bedeutung. *J Kardiolog*. **2005**; 12: 167-169
- Wadenvik H, Kutti J. The effect of an adrenaline infusion on the splenic blood flow and intrasplenic platelet kinetics. *Br J Haematol*. **1987**; 67: 187-192
- Wallen N H, Goodall A H, Li N, Hjemdahl P. Activation of hemostasis by exercise, mental stress and adrenaline. *Clin Sci (Lond)*. **1999**; 97: 27-35
- Walther C, Hambrecht R. Endotheliale Dysfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen: Einfluss von körperlicher Aktivität. *DZSM*. **2001**; 52: 215-221
- Wang J S. Strenuous, acute exercise suppresses polymorphonuclear leukocyte respiratory burst under adherence to surface-adherent platelets in men. *Thromb Haemost*. **2004**; 92: 1076-1085
- Wang J S, Chow S E, Chen J K. Strenuous, acute exercise affects reciprocal modulation of platelet and polymorphonuclear leukocyte activities under shear flow in men. *J Thromb Haemost*. **2003**; 1: 2031-2037
- Wang J S, Jen C J, Chen H I. Effects of exercise training and deconditioning on platelet function in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **1995**; 15: 1668-1674
- Wang J S, Jen C J, Kung H C, Lin L J, Hsiue T R, Chen H I. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation*. **1994**; 90: 2877-2885
- Wang J S, Liao C H. Moderate-intensity exercise suppresses platelet activation and polymorphonuclear leukocyte interaction with surface-adherent platelets under shear flow in men. *Thromb Haemost*. **2004**; 91: 587-594
- Wang J-S, Li Y-S, Chen J-C, Chen Y-W. Effects of exercise training and deconditioning on platelet aggregation induced by alternating shear stress in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **2005**; 25: 454-460

- Wannamethee S G, Lowe G D, Whincup P H, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation*. **2002**; 105: 1785-1790
- Wannamethee S G, Shaper A G. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med*. **2001**; 31: 101-114
- Warlow C P, Ogston D. Effect of exercise on platelet count, adhesion, and aggregation. *Acta Haematol*. **1974**; 52: 47-52
- Weber C, Springer T A. Neutrophil accumulation on activated, surface-adherent platelets in flow is mediated by interaction of Mac-1 with fibrinogen to  $\alpha$ -IIb- $\beta$ -3 and stimulated by PAF. *J Clin Invest*. **1997**; 100: 2085-2093
- Weiss C, Bartsch P. Aktivierung der Blutgerinnung und Fibrinolyse durch körperliche Belastung. *DZSM*. **2003**; 5: 130-135
- Weyrich A S, McIntyre T M, McEver R P, Prescott S M, Zimmerman G A. Monocyte tethering by p-selectin regulates monocyte chemotactic protein-1 and tumor necrosis Factor- $\alpha$  secretion. *J Clin Invest*. **1995**; 95: 2297-2303
- Wilkerson W R, Sane D C. Aging and Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. **2002**; 28: 555-567
- Woollard K J, Kling D, Kulkarni S, Dart A M, Jackson S, Chin-Dusting J. Raised plasma soluble P-selectin in peripheral arterial occlusive disease enhances leukocyte adhesion. *Circ Res*. **2006**; 98: 149-156
- Wurzinger L J, Blasberg P, Van de Loeht M, Suwelack W, Schid-Schoenbein H. Model experiments on platelet adhesion in stagnation point flow. *Biorheology*. **1984**; 21: 649-659
- Xiao Z, Goldsmith H L, McNiosch F A, Shankaran H, Neelamegham S. Biomechanics of P-selectin PSGL-1 bonds- shear threshold and integrin-independent cell adhesion. *Biophys J*. **2006**; 90: 2221-2234
- Xiao Z, Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. **2004**; 43: 1982-1988
- Xiao Z, Theroux P, Frojmovic M. Modulation of platelet-neutrophil interaction with pharmacological inhibition of fibrinogen binding to platelet GPIIb/IIIa receptor. *Thromb Haemost*. **1999**; 81: 281-285
- Yadav R, Larbi K Y, Young R E, Nourshargh S. Migration of leukocytes through the vessel wall and beyond. *Thromb Haemost*. **2003**; 90: 598-606
- Yamashita T, Sato A, Ikarugi H, Inoue A, Kitamori K, Ishii H, Yamamoto J. Significantly reduced spontaneous thrombolytic activity in older men: a possible explanation for the gender difference in risk of acute coronary syndromes. *Thromb Res*. **2005**; 116: 127-131
- Yang J, Furie B C, Furie B. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction. *Thromb Haemost*. **1999**; 81: 1-7
- Yeo E L, Sheppard J A, Feuerstein I A. Role of P-selectin and leukocyte activation in polymorphonuclear cell adhesion to surface adherent activated platelets under physiologic shear conditions (an injury vessel wall model). *Blood*. **1994**; 83: 2498-2507

- Yokoyama S, Ikeda H, Haramaki N, Yasukawa H, Murohara T, Imaizumi T. Platelet P-selectin plays an important role in arterial thrombogenesis by forming large stable platelet-leukocyte aggregates. *J Am Coll Cardiol*. **2005**; 45: 1280-1286
- Zahavi J, Jones N A, Leyton J, Dubiel M, Kakkar V V. Enhanced in vivo platelet release reaction in old healthy individuals. *Thrombosis Research*. **1980**; 17: 329-336
- Zeiger F, Stephan S, Hoheisel G, Pfeiffer D, Ruehlmann C, Koksche M. P-Selectin expression, platelet aggregates, and platelet derived microparticle formation are increased in peripheral arterial disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. **2000**; 11: 723-728
- Zeller J A, Frahm K, Baron R, Stingele R, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **2004**; 75: 984-987
- Zhang J N, Bergeron A L, Yu Q, Sun C, McBride L, Bray P F. Duration of exposure to high fluid shear stress is critical in shear-induced platelet activation-aggregation. *Thromb Haemost*. **2003**; 90: 672-678
- Zhao L, Bath P, Heptinstall S. Effects of combining three different antiplatelet agents on platelets and leukocytes in whole blood in vitro. *Br J Pharmacol*. **2001**; 134: 353-358
- Zhao L, Bath P, Losche W, Heptinstall S. Platelet-monocyte interaction and GPIIb/IIIa blockade. *Thromb Haemost*. **2004**; 92: 888-890
- Zhao L, Bath P M, Fox S, May J, Judge H, Losche W, Heptinstall S. The effects of GPIIb-IIIa antagonists and a combination of three other antiplatelet agents on platelet-leukocyte interactions. *Curr Med Res Opin*. **2003**; 19: 178-186
- Zhao L, Bath P M, May J, Losche W, Heptinstall S. P-selectin, tissue factor and CD40 ligand expression on platelet-leucocyte conjugates in the presence of a GPIIb/IIIa antagonist. *Platelets*. **2003**; 14: 473-480

## 8 Anhang

Statistische Ausreißer

### **Teilstudie TLK I**

Anthropometrische Daten TLK I

Leistungs- und Belastungsparameter TLK I

Blutbild TLK I

Rohdaten der flowzytometrischen Messungen TLK I

### **Teilstudie TLK II-A**

Anthropometrische Daten TLK II-A

Leistungsparameter TLK II-A

Belastungsparameter TLK II-A

Blutbild TLK II-A

Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen TLK II-A

Rohdaten der flowzytometrischen Messungen TLK II-A

### **Teilstudie TLK II-B**

Anthropometrische Daten TLK II-B

Leistungsparameter TLK II-B

Belastungsparameter TLK II-B

Blutbild TLK II-B

Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen TLK II-B

Rohdaten der flowzytometrischen Messungen TLK II-B

### **Teilstudie TLK II-C**

Anthropometrische Daten TLK II-C

Leistungsparameter TLK II-C

Belastungsparameter TLK II-C

Blutbild TLK II-C

Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen TLK II-C

Rohdaten der flowzytometrischen Messungen TLK II-C

## Statistische Ausreißer

<b>Studienabschnitt</b>		<b>unstimulierter Versuch</b>			<b>TRAP-stimulierter Versuch</b>		
		<b>TGK</b>	<b>TMK</b>	<b>TLyK</b>	<b>TGK</b>	<b>TMK</b>	<b>TLyK</b>
<b>TLK II-A</b>		11	4,9,11,22	-	9,11,20	9,11,20	9,11,20
<b>TLK II-B</b>	<b>JU</b>	9	9	9	9	9	9
<b>TLK II-C</b>	<b>KO</b>	38,43	38,43	-	29,38,43,63	29,38,63	29,63
	<b>TR</b>	33	32	-	-	69	57

## Teilstudie TLK I

## Anthropometrische Daten TLK I

<b>Code</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Größe [cm]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Körperfett [%]</b>	<b>BMI [kg/[m]<sup>2</sup>]</b>	<b>Herzvol<sub>abs.</sub> [ml]</b>
1	40	178	82	20,5	25,9	886
4	23	184	80	12,0	23,6	981
5	23	185	73	10,4	21,3	767
8	21	182	76	8,1	22,9	826
10	27	172	65	12,2	22,0	833
11	25	185	88	12,2	25,7	1006
12	25	177	82	19,1	26,2	855
13	22	184	78	13,2	23,0	838
14	25	176	66	15,6	21,3	692
15	23	190	85	16,3	23,5	973
16	40	192	96	16,8	26,0	1032
17	22	189	79	5,7	22,1	872
18	26	173	72	13,8	24,1	723
19	21	176	78	10,4	25,2	881
20	23	183	82	9,1	24,5	869
<b>MW</b>	<b>26</b>	<b>182</b>	<b>79</b>	<b>13,0</b>	<b>23,8</b>	<b>869</b>
<b>Stabw</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>4,1</b>	<b>1,7</b>	<b>99</b>

## Leistungs- und Belastungsparameter TLK I

Code	VO <sub>2</sub> max	VO <sub>2</sub> rel	Laktat <sub>max</sub>	P <sub>max</sub>	P <sub>IAS</sub>	Laufzeit 1	Laufzeit 2	Laktat vor		Laktat nach	
	[ml/min]	[ml/min/kg]	[mmol/l]	[m/s]	[m/s]	[min]	[min]	Lauf 1	Lauf 2	Lauf 1	Lauf 2
1	3522	43,0	8,61	4,33	3,35	110	80	1,28	1,26	1,83	1,61
4	4319	54,0	9,19	4,50	3,38	105	75	1,46	1,11	3,74	3,66
5	4301	58,9	8,57	4,50	3,62	71	60	1,15	1,88	3,40	4,57
8	4726	62,6	8,10	5,00	4,00	90	60	1,04	1,32	1,48	1,87
10	4315	66,4	9,20	4,50	3,57	75	75	1,60	1,66	1,20	3,20
11	5172	58,8	8,60	4,50	3,32	100	120	1,67	1,72	2,83	1,78
12	4147	50,9	8,16	4,00	3,27	60	60	1,11	1,21	5,80	4,01
13	3952	50,7	9,92	4,25	2,97	60	63	1,38	1,00	5,35	3,18
14	3494	52,9	9,98	4,25	3,25	90	90	1,45	1,49	2,86	2,30
15	4362	51,3	10,09	4,00	3,07	60	80	1,21	1,50	3,84	2,83
16	5319	55,4	9,24	3,93	2,75	120	120	1,07	1,74	1,40	1,44
17	4967	62,9	5,59	4,50	3,78	60	77	1,12	1,36	1,87	1,84
18	4149	58,0	10,05	4,33	3,25	57	60	1,07	1,38	4,40	4,69
19	4385	56,2	7,35	4,47	3,87	65	93	2,02	1,15	3,76	3,14
20	4695	57,3	13,01	4,5	3,08	61	70	1,07	1,23	3,22	2,74
MW	4388	56,0	9,04	4,37	3,37	78,9	78,9	1,31	1,40	3,13	2,86
SD	528	5,9	1,62	0,27	0,35	21,6	19,8	0,28	0,26	1,41	1,06

## Blutbild TLK I

	Leukozyten [1/nl]			Lymphozyten [1/nl]			Monozyten [1/nl]			Granulozyten [1/nl]			Thrombozyten [1/nl]		
	vor	nach	2h	vor	nach	2h	vor	nach	2h	vor	nach	2h	vor	nach	2h
1	5,7	9,5	7,9	1,7	4,4	1,7	0,5	0,6	0,5	3,5	4,4	5,7	186	263	191
2	4,1	8,2	7,6	1,7	4,1	1,5	0,4	0,7	0,5	2,0	3,4	5,6	239	357	237
3	5,7	13,0	13,9	1,6	4,5	1,7	0,5	0,9	0,9	3,6	7,6	11,3	198	280	199
4	8,3	16,0	14,7	2,1	5,2	2,0	0,7	0,9	0,6	5,6	10,0	12,1	208	335	234
5	4,1	7,7	12,7	1,7	3,8	1,5	0,4	0,6	0,6	2,0	3,3	10,6	257	391	264
6	4,9	9,3	12,0	2,2	4,9	2,0	0,4	0,5	0,6	2,3	3,9	9,4	230	329	243
7	4,7	13,5	9,4	2,5	6,3	1,4	0,4	0,7	0,5	1,9	6,4	7,5	157	261	161
8	4,4	8,2	8,5	1,2	2,7	1,2	0,4	0,7	0,6	2,8	4,8	6,7	153	243	167
9	4,5	12,6	13,1	1,4	2,7	1,9	0,4	0,7	0,4	2,8	9,2	10,8	204	300	198
10	6,8	10,1	8,1	3,1	4,9	1,7	0,5	0,9	0,6	3,2	4,4	5,8	247	323	254
11	4,3	8,7	13,0	1,8	2,9	1,4	0,6	0,8	0,7	2,0	5,1	10,9	275	365	287
12	5,1	7,3	10,6	1,9	2,6	1,5	0,4	0,3	0,4	2,9	4,5	8,8	251	285	252
13	5,8	9,1	7,8	2,2	4,4	1,4	0,4	0,7	0,4	3,2	4,0	6,1	143	207	137
14	4,1	8,5	9,8	1,6	2,5	1,1	0,3	0,5	0,5	2,2	5,5	8,2	244	317	240
15	5,1	11,5	11,3	2,1	4,5	1,9	0,4	0,7	0,8	2,6	6,4	8,6	264	373	278
16	5,1	6,7	8,3	1,7	2,4	2,0	0,4	0,3	0,3	2,9	4,0	5,9	213	264	216
17	3,2	6,4	9,8	1,4	2,8	1,2	0,3	0,4	0,5	1,5	3,2	8,1	180	268	195
18	4,3	10,0	9,3	1,5	5,1	1,6	0,3	0,7	0,6	2,5	4,3	7,1	204	303	220
19	4,8	11,2	10,4	1,8	4,6	1,3	0,4	0,6	0,6	2,6	6,0	8,5	134	223	147
20	4,4	8,7	8,4	1,6	2,8	1,5	0,4	0,5	0,3	2,5	5,4	6,6	227	348	239
MW	5,0	9,8	10,3	1,8	3,9	1,6	0,4	0,6	0,5	2,7	5,3	8,2	211	302	218
SD	1,1	2,5	2,2	0,4	1,1	0,3	0,1	0,2	0,2	0,9	1,9	2,1	42	51	43

## CD41 positive Leukozyten und MFI TLK I

Code	MFI-TLK			% pos.Zellen		
	vor	nach	2h	vor	nach	2h
1	1,07	0,77	0,72	12,3	7,8	6,4
4	0,90	0,87	0,62	9,2	10,8	8,9
5	1,29	1,29	1,18	15,0	16,6	15,1
8	1,08	1,95	1,22	11,4	22,5	13,7
10	0,75	0,72	1,02	7,8	8,8	12,8
11	0,66	1,42	0,66	10,6	18,7	7,6
12	1,48	2,57	1,21	18,3	28,6	16,7
13	1,55	1,99	1,04	15,6	22,4	11,7
14	1,49	1,55	1,65	18,8	19,2	19,5
15	0,86	0,71	0,76	10,5	9,5	10,0
16	1,30	1,35	0,75	15,2	17,2	8,0
17	1,21	1,55	1,62	15,4	19,2	18,6
18	1,28	2,12	1,34	15,9	23,8	16,1
19	0,73	0,74	0,73	8,3	8,6	9,2
20	1,48	1,78	1,26	15,5	23,6	14,7
<b>MW</b>	<b>1,14</b>	<b>1,43</b>	<b>1,05</b>	<b>13,3</b>	<b>17,1</b>	<b>12,6</b>
<b>SD</b>	<b>0,31</b>	<b>0,58</b>	<b>0,34</b>	<b>3,5</b>	<b>6,6</b>	<b>4,2</b>

## TLK II-A: Intensität

## Anthropometrische Daten TLK II-A

<b>Code</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Größe [cm]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Körperfett [%]</b>	<b>BMI [kg/[m]<sup>2</sup>]</b>	<b>Herzvol<sup>abs.</sup> [ml]</b>
<b>2</b>	26	182	79	14,2	23,9	921
<b>3</b>	26	173	73	21,3	24,4	827
<b>4</b>	27	178	68	14,2	21,5	751
<b>5</b>	26	189	79	8,7	22,1	1004
<b>6</b>	30	181	94	20,4	28,7	940
<b>7</b>	25	195	94	15,6	24,7	728
<b>8</b>	22	173	68	11,4	22,7	761
<b>9</b>	22	180	70	13,2	21,6	891
<b>10</b>	25	176	76	13,0	24,5	981
<b>11</b>	26	184	115	21,2	33,9	822
<b>12</b>	22	180	92	17,9	28,4	878
<b>13</b>	24	183	64	9,8	19,1	722
<b>14</b>	24	173	76	17,1	25,4	704
<b>15</b>	27	190	75	15,2	20,8	829
<b>16</b>	30	179	68	18,3	21,2	672
<b>17</b>	23	178	64	12,0	20,2	750
<b>18</b>	27	176	65	12,9	20,9	719
<b>19</b>	23	175	70	16,8	22,9	815
<b>20</b>	24	180	80	14,2	24,7	842
<b>21</b>	20	170	97	20,4	33,6	o.D.
<b>22</b>	24	172	58	13,5	19,4	586
<b>23</b>	19	196	91	18,1	23,7	887
<b>24</b>	23	176	73	13,3	23,6	688
<b>25</b>	26	179	72	10,4	22,5	828
<b>78</b>	27	180	65	11,6	20,1	666
<b>MW</b>	<b>25</b>	<b>180</b>	<b>77</b>	<b>15</b>	<b>23,8</b>	<b>801</b>
<b>Stabw</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>3,9</b>	<b>107</b>



## Leistungsparameter TLK II-A

Code	HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	P <sub>IAS</sub> [W]	P <sub>IASrel</sub> [W]	HF <sub>80% IAS</sub> [1/min]	HF <sub>100% IAS</sub> [1/min]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]
2	196	267	12,45	196	2,48	157	170	4,80	3918	49,6
3	199	175	9,43	101	1,38	142	156	2,58	2520	34,5
4	195	217	6,32	147	2,16	159	171	2,35	3053	44,9
5	180	267	10,57	190	2,41	162	158	3,62	3433	43,5
6	165	242	7,96	155	1,65	117	128	3,89	3833	40,8
7	184	225	9,00	146	1,55	126	141	3,68	3266	34,7
8	190	225	10,29	145	2,13	144	158	3,60	3322	48,9
9	196	225	11,26	172	2,46	147	165	4,42	3164	45,2
10	183	225	4,40	177	2,33	147	163	2,16	3004	39,5
11	195	242	7,98	187	1,63	160	175	3,57	3724	32,4
12	195	250	10,87	163	1,77	138	150	3,84	3468	37,7
13	184	275	14,12	220	3,44	140	160	5,61	3831	59,9
14	198	208	11,97	157	2,07	161	176	4,90	3422	45,0
15	197	263	11,00	205	2,73	159	175	5,14	3827	51,0
16	195	175	10,60	112	1,65	157	169	5,01	2866	42,1
17	187	233	9,01	180	2,81	153	170	3,59	3189	49,8
18	190	187	11,80	117	1,80	148	160	5,02	2685	41,3
19	186	217	6,71	169	2,41	157	170	3,13	3303	47,2
20	203	275	10,30	216	2,70	157	177	4,40	3924	49,1
21	192	183	10,17	118	1,22	151	158	4,55	3053	31,5
22	208	175	10,75	112	1,95	160	175	4,00	2640	45,9
23	198	250	11,48	184	2,02	156	170	6,01	4070	44,7
24	203	192	10,86	133	1,82	160	175	5,07	3209	44,0
25	189	267	9,96	215	2,99	137	158	4,69	3697	51,3
78	195	217	13,72	110	1,69	137	148	2,63	2725	41,9
MW	192	227	10,12	161	2,13	149	163	4,09	3326	43,9
SD	9	33	2,21	36	0,54	12	12	1,02	446	6,6

## Belastungsparameter TLK II-A - 80 % IAS

Code	HF <sub>max 80% IAS</sub> [1/min]	P <sub>80% IAS</sub> [Watt]	Ruhe HF <sub>80%</sub> [1/min]	Borg-Skala 80%	Laktat <sub>80%</sub> Ruhe 0 min	Laktat <sub>80%</sub> 30 min	Laktat <sub>80%</sub> 60 min
2	157	157	76	14	0,97	2,90	2,08
3	166	81	75	13	1,53	2,27	2,03
4	156	118	76	13	0,76	0,84	1,11
5	157	152	65	20	1,28	1,94	1,63
6	139	124	67	10	1,33	2,87	2,05
7	148	117	62	10	0,83	1,68	3,11
8	142	116	81	18	1,12	2,54	3,82
9	186	138	78	14,5	1,28	4,00	3,25
10	166	142	75	13	2,03	1,79	1,74
11	168	150	70	13	1,32	2,17	2,29
12	150	130	75	16	1,6	3,35	3,34
13	175	176	61	/	1,07	3,66	4,07
14	181	126	71	12,5	1,08	2,50	2,03
15	190	164	73	14	0,98	3,19	2,82
16	182	90	66	12,5	2,26	5,53	4,81
17	178	136	71	14	1,77	3,72	2,56
18	159	94	77	13	0,98	2,05	1,42
19	165	135	83	13	1,3	2,27	1,97
20	181	173	71	14,5	1,42	4,27	3,39
21	169	94	75	12	1,04	5,37	4,53
22	181	90	74	14	0,62	2,76	1,78
23	152	147	70	14	1,53	5,44	2,43
24	179	106	79	13	1,36	2,94	2,41
25	179	172	64	17	0,93	3,50	4,27
78	147	90	74	15	1,74	2,06	1,67
MW	166	129	72	14	1,29	3,02	2,66
SD	15	29	6	2	0,39	1,21	1,03

## Belastungsparameter TLK II - 100 % IAS

Code	HF <sub>max100%</sub> [l/min]	P <sub>100%IAS</sub> [W]	RuheHF <sub>100%</sub> [l/min]	Borg-Skala 100%	Laktat 100% Ruhe 0 min	Laktat 100% 10 min	Laktat 100% 30 min	Laktat 100% 60 min
<b>2</b>	185	196	74	18	1,38	4,06	6,98	7,09 <sup>45min</sup>
<b>3</b>	187	101	77	17	1,08	3,31	3,79	3,88 <sup>50min</sup>
<b>4</b>	179	147	80	13	1,36	/	2,48	1,99
<b>5</b>	183	190	66	16	1,16	3,62	5,48	5,05
<b>6</b>	147	155	80	14	1,19	3,14	2,15	2,91
<b>7</b>	175	146	62	13	1,41	/	5,64	4,69
<b>8</b>	183	145	95	15	1,26	2,87	4,13	3,73
<b>9</b>	207	172	86	16	1,51	4,59	6,65	7,66
<b>10</b>	199	177	75	17	2,09	2,33	3,61	3,57
<b>11</b>	181	187	76	16	1,91	3,65	3,93	3,34
<b>12</b>	163	163	87	13	1,24	2,87	4,12	3,06
<b>13</b>	184	220	79	/	1,51	9,17	13,36 <sup>25min</sup>	/
<b>14</b>	200	157	72	17	1,49	3,56	8,71	10,89
<b>15</b>	196	205	75	19	1,77	3,87	8,25	7,09
<b>16</b>	184	112	79	15	1,53	4,62	7,19	7,41
<b>17</b>	185	180	77	17	2,55	4,93	9,17 <sup>32min</sup>	/
<b>18</b>	172	117	88	14	1,14	3,48	4,56	3,37
<b>19</b>	177	169	83	16	1,10	1,87	2,65	2,84 <sup>50min</sup>
<b>20</b>	189	216	84	20	1,59	5,00	8,55 <sup>25min</sup>	/
<b>22</b>	190	112	76	17	0,93	/	6,86	4,08
<b>23</b>	191	184	69	14,5	0,91	4,44	6,28	3,58
<b>24</b>	180	133	81	15	1,24	3,45	3,68	2,74
<b>78</b>	159	110	65	16	1,56	/	2,56	2,58
<b>MW</b>	<b>182</b>	<b>159</b>	<b>78</b>	<b>16</b>	<b>1,43</b>	<b>3,94</b>	<b>5,69</b>	<b>4,58</b>
<b>SD</b>	<b>13</b>	<b>35</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>0,38</b>	<b>1,52</b>	<b>2,73</b>	<b>2,28</b>

## Blutbild TLK II-A - 80%

	WBC [1/nl]		LY [%]		MO [%]		GR [%]		LY [1/nl]		MO [1/nl]		GR [1/nl]		HCT [L/L]		PLT [1/nl]		PLT <sub>vk</sub> [1/nl]		MPV [fL]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
2	6,1	8,3	27,7	31,0	6,1	1,9	66,2	67,1	1,7	2,6	0,4	0,2	4,0	5,6	0,423	0,473	234	330	234	301	6,1	6,2
3	5,5	9,3	40,2	50,4	6,9	6,4	52,9	43,2	2,2	4,7	0,4	0,6	2,9	4,0	0,418	0,434	208	275	208	267	6,4	6,5
4	6,5	8,2	30,8	32,4	6,9	6,4	62,3	61,2	2,0	2,7	0,4	0,5	4,0	5,0	0,375	0,393	245	310	245	301	5,4	5,3
5															0,442	0,428	221	326	221	334	7,3	7,4
6	4,9	8,6	33,6	33,1	6,5	6,3	59,9	60,6	1,6	2,8	0,3	0,5	2,9	5,2	0,427	0,461	144	225	144	212	6,5	7,0
7	3,5	4,9	41,5	44,3	7,7	6,6	50,8	49,1	1,5	2,2	0,3	0,3	1,8	2,4	0,338	0,382	128	216	128	202	6,6	5,8
8	5,0	9,5	20,9	30,5	10,8	6,8	68,3	62,7	1,0	2,9	0,5	0,6	3,4	6,0	0,369	0,388	145	194	145	188	6,4	6,6
9	4,6	6,3	39,4	43,7	8,5	7,2	52,1	49,1	1,8	2,8	0,4	0,5	2,4	3,1	0,418	0,460	219	314	219	291	5,0	5,0
10	4,4	7,4	36,4	40,9	9,2	9,0	54,4	50,1	1,6	3,0	0,4	0,7	2,4	3,7	0,431	0,447	222	288	222	280	6,0	6,0
11	3,9	6,4	40,6	48,1	4,6	8,3	54,8	43,6	1,6	3,1	0,2	0,5	2,1	2,8	0,353	0,381	171	232	171	222	6,2	6,5
12	3,9	4,6	33,5	38,1	9,3	9,0	57,2	52,9	1,3	1,8	0,4	0,4	2,2	2,4	0,408	0,427	194	234	194	226	5,6	5,8
13	3,7	6,5	37,2	44,7	4,9	3,0	57,9	52,3	1,4	2,9	0,2	0,2	2,1	3,4	0,381	0,405	142	212	142	204	6,9	6,9
14	4,9	7,2	41,3	43,6	6,9	8,0	51,8	48,4	2,0	3,1	0,3	0,6	2,5	3,5	0,416	0,443	200	257	200	245	6,3	6,8
15	3,5	7,1	42,7	53,2	9,9	6,1	47,4	40,7	1,5	3,8	0,3	0,4	1,7	2,9	0,400	0,437	157	239	157	224	6,9	7,4
16	4,9	7,6	38,7	32,5	1,5	7,2	59,8	60,3	1,9	2,5	0,1	0,5	2,9	4,6	0,396	0,449	152	217	152	198	6,0	6,4
17	4,9	5,8	40,2	35,4	6,7	7,2	53,1	57,4	2,0	2,1	0,3	0,4	2,6	3,3	0,402	0,431	194	247	194	235	6,3	7,0
18	3,9	5,7	32,9	31,4	7,5	7,0	59,6	61,6	1,3	1,8	0,3	0,4	2,3	3,5	0,368	0,443	180	296	180	261	5,7	5,3
19	4,7	7,1	42,5	44,8	6,4	8,1	51,1	47,1	2,0	3,2	0,3	0,6	2,4	3,3	0,464	0,472	202	290	202	286	6,5	6,6
20	3,5	6,9	37,9	50,2	9,7	6,7	52,4	43,1	1,3	3,5	0,3	0,5	1,8	3,0	0,397	0,435	216	308	216	289	6,0	6,1
21	6,2	8,5	39,3	37,1	6,3	6,7	54,4	56,2	2,4	3,2	0,4	0,6	3,4	4,8	0,450	0,446	192	290	192	292	6,5	6,6
22	3,3	5,5	31,9	28,4	9,1	7,4	59,0	64,2	1,1	1,6	0,3	0,4	1,9	3,5	0,459	0,484	192	295	192	281	5,9	6,1
23	6,4	7,5	37,2	37,5	9,3	9,8	53,5	52,9	2,4	2,8	0,6	0,7	3,4	4,0	0,441	0,466	217	259	217	247	6,6	7,3
24	5,4	8,2	33,8	31,7	7,8	7,4	58,4	60,9	1,8	2,6	0,4	0,6	3,2	5,0	0,323	0,327	173	227	173	226	5,7	6,1
25	4,4	6,9	31,5	41,5	10,0	6,8	58,5	51,7	1,4	2,9	0,4	0,5	2,6	3,6	0,396	0,459	254	352	254	315	5,1	5,4
78	4,2	6,2	41,7	42,7	8,7	8,2	49,6	49,1	1,8	2,6	0,4	0,5	2,1	3,0	0,374	0,428	259	331	259	302	5,8	6,0
MW	4,7	7,1	36,4	39,5	7,6	7,0	56,1	53,6	1,7	2,8	0,3	0,5	2,6	3,8	0,403	0,432	194	271	194	257	6,1	6,3
SD	1,0	1,3	5,3	7,2	2,1	1,7	5,1	7,5	0,4	0,7	0,1	0,1	0,7	1,0	0,037	0,036	36	45	36	42	0,6	0,7

## Blutbild TLK II-A - 100%

	WBC [1/nl]		LY [%]		MO [%]		GR [%]		LY [1/nl]		MO [1/nl]		GR [1/nl]		HCT [L/L]		PLT [1/nl]		PLT <sub>vk</sub> [1/nl]		MPV [fL]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
2	4,4	7,4	28,7	35,6	7,0	6,4	64,3	58,0	1,3	2,6	0,3	0,5	2,8	4,3	0,419	0,453	202	276	202	260	5,3	5,9
3	6,4	13,2	36,8	53,5	6,5	5,1	56,7	41,4	2,4	7,1	0,4	0,7	3,6	5,5	0,372	0,389	199	276	199	269	6,4	6,8
4	7,2	10,3	26,2	29,7	6,1	7,1	67,7	63,2	1,9	3,1	0,4	0,7	4,9	6,5	0,366	0,387	264	379	264	366	5,4	5,4
5	4,4	7,8	33,5	39,9	10,0	9,2	56,5	50,9	1,5	3,1	0,4	0,7	2,5	4,0	0,423	0,469	204	337	204	310	7,5	8,0
6	4,5	9,2	30,9	35,5	7,3	6,7	61,8	57,8	1,4	3,3	0,3	0,6	2,8	5,3	0,417	0,470	130	223	130	203	6,5	6,7
7	3,1	5,8	37,9	41,3	6,3	7,6	55,8	51,1	1,2	2,4	0,2	0,4	1,7	3,0	0,388	0,451	181	252	181	226	5,9	6,8
8	4,4	7,1	29,8	37,0	10,9	9,3	59,3	53,7	1,3	2,6	0,5	0,7	2,6	3,8	0,313	0,328	171	233	171	228	6,1	6,1
9	3,8	7,5	40,1	49,5	7,5	6,6	52,4	43,9	1,5	3,7	0,3	0,5	2,0	3,3	0,346	0,397	195	349	195	322	5,0	5,0
10	4,7	7,0	36,5	35,2	8,8	8,9	54,7	55,9	1,7	2,5	0,4	0,6	2,6	3,9	0,413	0,438	219	302	219	289	6,0	6,3
11	3,5	5,7	47,3	48,1	7,8	5,7	44,9	46,2	1,7	2,7	0,3	0,3	1,6	2,6	0,369	0,395	162	246	162	236	6,5	6,2
12	3,9	5,3	33,2	32,3	8,2	9,2	58,6	58,5	1,3	1,7	0,3	0,5	2,3	3,1	0,357	0,433	182	265	182	234	5,8	6,4
13	3,6	9,9	37,6	62,5	8,9	5,4	53,5	32,1	1,4	6,2	0,3	0,5	1,9	3,2	0,383	0,432	128	194	128	179	6,8	7,6
14	4,7	7,4	34,0	45,7	8,5	6,0	57,5	48,3	1,6	3,4	0,4	0,4	2,7	3,6	0,412	0,430	214	281	214	272	6,7	7,1
15	3,7	7,2	44,0	57,8	10,5	7,7	45,5	34,5	1,6	4,2	0,4	0,6	1,7	2,5	0,384	0,410	176	245	176	235	7,4	7,8
16	4,2	9,2	32,0	35,0	6,0	5,5	62,0	59,5	1,3	3,2	0,3	0,5	2,6	5,5	0,385	0,428	179	274	179	255	6,0	6,3
17	4,4	6,7	39,0	38,2	4,3	7,8	56,7	54,0	1,7	2,6	0,2	0,5	2,5	3,6	0,380	0,415	184	243	184	229	6,6	7,5
18	4,2	5,2	45,4	45,6	8,7	7,4	45,9	47,0	1,9	2,4	0,4	0,4	1,9	2,4	0,417	0,451	230	323	230	304	5,8	5,5
19	5,2	8,2	39,0	41,9	7,8	8,6	53,2	49,5	2,0	3,4	0,4	0,7	2,8	4,1	0,442	0,467	188	290	188	277	6,4	6,4
20	3,8	6,4	42,7	50,5	11,2	10,4	46,1	39,1	1,6	3,2	0,4	0,7	1,8	2,5	0,399	0,430	203	313	203	297	5,8	6,3
21																						
22	4,2	5,6	37,5	42,8	9,1	8,7	53,4	48,5	1,6	2,4	0,4	0,5	2,2	2,7	0,430	0,469	193	253	193	236	5,7	6,4
23	6,5	8,7	34,6	40,9	10,5	4,9	54,9	54,2	2,2	3,6	0,7	0,4	3,6	4,7	0,337	0,372	169	269	169	255	6,4	6,4
24	4,6	7,8	30,7	37,5	8,4	6,9	60,9	55,6	1,4	2,9	0,4	0,5	2,8	4,3	0,404	0,429	228	338	228	324	5,5	5,9
25																						
78	4,2	6,6	40,2	42,0	9,1	8,6	50,7	49,4	1,7	2,8	0,4	0,6	2,1	3,3	0,397	0,428	250	371	250	352	6,1	6,1
MW	4,5	7,6	36,4	42,5	8,2	7,4	55,3	50,1	1,6	3,3	0,4	0,5	2,5	3,8	0,389	0,425	194	284	194	268	6,2	6,5
SD	1,0	1,9	5,5	8,2	1,7	1,5	6,1	8,0	0,3	1,2	0,1	0,1	0,8	1,1	0,032	0,035	33	48	33	47	0,6	0,8

## AdrenalinKonzentrationen in pg/ml TLK II-A

pg/ml	80% IAS-A	80% IAS-B	100% IAS-A	100% IAS-B
<b>2</b>	216	248	188	404
<b>3</b>	196	260	200	356
<b>4</b>	244	312	192	344
<b>5</b>	204	408	260	244
<b>6</b>	204	288	260	520
<b>7</b>	280	372	296	488
<b>8</b>	236	708	240	384
<b>9</b>	308	364	312	592
<b>10</b>	192	588	256	332
<b>11</b>	180	284	180	216
<b>12</b>	200	172	236	272
<b>13</b>	196	368	236	748
<b>14</b>	224	520	176	336
<b>15</b>	220	348	208	588
<b>16</b>	224	384	184	428
<b>17</b>	296	416	328	396
<b>18</b>	160	228	172	280
<b>19</b>	324	796	236	596
<b>20</b>	168	280	160	280
<b>21</b>	264	364		
<b>22</b>	212	276	148	252
<b>23</b>	192	252	108	316
<b>24</b>	224	476	320	624
<b>25</b>	204	260		
<b>78</b>	12	184	620	300
<b>1</b>	96	224		
<b>MW</b>	<b>211</b>	<b>361</b>	<b>240</b>	<b>404</b>
<b>SD</b>	<b>63</b>	<b>153</b>	<b>101</b>	<b>145</b>

## NoradrenalinKonzentrationen in pg/ml TLK II-A

in pg/ml	80% IAS-A	80% IAS-B	100% IAS-A	100% IAS-B
2	720	2160	640	3800
3	520	1280	560	1560
4	800	1160	520	1400
5	720	1440	560	2280
6	640	1320	560	1200
7	560	1560	640	2160
8	600	1200	680	1800
9	600	1800	640	3520
10	720	1560	640	1480
11	400	1360	280	1200
12	440	1200	0	760
13	400	1640	1000	4000
14	680	1960	600	2600
15	800	2440	720	3360
16	600	2240	560	2800
17	600	1560	640	2080
18	520	1120	720	2800
19	440	1280	520	2160
20	480	2120	520	1800
21	640	1560		
22	120	1400	40	200
23	480	1480	400	1920
24	2240	1880	360	4280
25	840	1960		
78	0	1960	1920	2400
1	40	1320		
<b>MW</b>	<b>600</b>	<b>1614</b>	<b>597</b>	<b>2242</b>
<b>SD</b>	<b>398</b>	<b>372</b>	<b>360</b>	<b>1048</b>

## CD 41 % positive Granulozyten und MFI (unstimuliert) TLK II-A

	%positive Zellen				MFI			
	80-A	80-B	100-A	100-B	80-A	80-B	100-A	100-B
2	7,6	10,0	8,9	11,4	0,30	0,32	0,32	0,37
3	6,9	9,9	7,3	11,9	0,27	0,34	0,26	0,32
4	6,8	9,4	9,6	10,4	0,28	0,31	0,31	0,32
5	8,4	11,8	9,7	14,2	0,30	0,38	0,31	0,43
6	3,1	5,5	4,1	7,2	0,21	0,22	0,21	0,25
7	5,1	8,8	4,5	12,4	0,24	0,31	0,22	0,39
8	4,7	7,4	5,6	8,9	0,23	0,25	0,22	0,27
9	6,8	15,4	7,8	15,0	0,26	0,43	0,28	0,40
10	6,0	8,8	6,3	8,6	0,24	0,29	0,23	0,27
12	4,6	6,2	6,8	10,8	0,19	0,21	0,27	0,33
13	2,7	6,7	1,4	5,7	0,21	0,29	0,21	0,27
14	7,3	6,3	5,8	11,2	0,31	0,24	0,25	0,34
15	5,2	8,0	5,5	8,8	0,26	0,29	0,23	0,28
16	3,7	6,1	5,9	10,4	0,20	0,24	0,26	0,32
17	5,1	9,3	6,9	10,4	0,23	0,32	0,28	0,32
18	5,4	8,1	6,4	10,2	0,27	0,28	0,25	0,29
19	7,4	6,7	3,8	6,5	0,27	0,26	0,21	0,25
20	6,0	10,5	5,8	9,5	0,24	0,27	0,22	0,30
22	5,2	7,9	4,3	9,3	0,21	0,25	0,20	0,42
23	5,6	7,4	6,3	9,8	0,23	0,25	0,21	0,26
24	6,9	10,5	5,6	10,5	0,28	0,31	0,23	0,30
78	1,3	7,4	2,7	9,9	0,25	0,31	0,39	0,39
<b>mw</b>	<b>5,5</b>	<b>8,5</b>	<b>5,9</b>	<b>10,1</b>	<b>0,25</b>	<b>0,29</b>	<b>0,25</b>	<b>0,32</b>
<b>sd</b>	<b>1,7</b>	<b>2,3</b>	<b>2,0</b>	<b>2,2</b>	<b>0,03</b>	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>	<b>0,06</b>



## CD 41 % positive Granulozyten und MFI (TRAP-6 stimuliert) TLK II-A

	%positive Zellen-TRAP				MFI-TRAP			
	80-A	80-B	100-A	100-B	80-A	80-B	100-A	100-B
<b>2</b>	40,3	34,7	26,2	57,4	1,18	1,28	1,00	3,16
<b>3</b>	14,3	24,6	33,2	48,6	0,53	0,86	1,27	1,91
<b>4</b>	9,8	13,1	28,1	29,2	0,36	0,41	0,91	0,90
<b>5</b>	31,7	36,4	29,9	30,6	1,29	1,41	1,21	1,19
<b>6</b>	9,3	12,2	6,7	17,6	0,39	0,41	0,30	0,80
<b>7</b>	11,2	21,5	17,8	35,7	0,41	0,74	0,64	1,34
<b>8</b>	12,7	9,6	12,3	23,7	0,48	0,35	0,44	0,78
<b>10</b>	9,7	13,3	11,5	14,8	0,36	0,41	0,41	0,50
<b>12</b>	9,1	10,7	14,4	21,5	0,33	0,34	0,51	0,74
<b>13</b>	37,9	43,9	17,2	40,0	1,78	2,19	0,93	1,97
<b>14</b>	14,1	23,1	13,4	37,1	0,63	0,89	0,52	1,37
<b>15</b>	27,6	29,0	29,1	45,5	1,13	1,13	1,15	2,10
<b>16</b>	24,3	36,8	25,8	40,4	0,95	1,72	1,16	1,72
<b>17</b>	20,7	34,2	22,8	26,0	0,88	1,39	0,90	0,88
<b>18</b>	37,8	49,2	31,2	65,0	1,68	2,13	1,16	2,93
<b>19</b>	16,7	19,2	6,6	13,3	0,57	0,64	0,31	0,44
<b>22</b>	11,5	19,7	12,0	32,1	0,47	0,70	0,52	1,37
<b>23</b>	13,8	9,3	17,9	31,0	0,52	0,61	0,61	1,07
<b>24</b>	26,0	35,4	17,1	28,3	0,96	1,22	0,62	0,92
<b>78</b>	6,2	10,6	7,3	14,6	0,40	0,40	0,57	0,58
<b>mw</b>	<b>19,2</b>	<b>24,3</b>	<b>19,0</b>	<b>32,6</b>	<b>0,76</b>	<b>0,96</b>	<b>0,76</b>	<b>1,33</b>
<b>sd</b>	<b>10,9</b>	<b>12,4</b>	<b>8,6</b>	<b>14,1</b>	<b>0,45</b>	<b>0,58</b>	<b>0,32</b>	<b>0,76</b>

## CD 41 % positive Monozyten und MFI (unstimuliert) TLK II-A

	%positive Zellen				MFI			
	80-A	80-B	100-A	100-B	80-A	80-B	100-A	100-B
<b>2</b>	14,2	13,4	14,7	19,2	1,90	1,62	1,62	2,04
<b>3</b>	4,7	10,5	8,1	15,1	1,45	1,68	1,42	1,76
<b>5</b>	9,7	13,1	11,2	18,4	1,65	1,98	1,36	1,89
<b>6</b>	2,7	5,3	4,4	6,0	1,40	1,16	1,43	1,14
<b>7</b>	1,8	11,6	3,8	19,0	1,67	1,69	1,56	1,94
<b>8</b>	2,5	9,1	3,6	7,4	1,80	1,68	1,12	1,13
<b>10</b>	7,6	9,8	5,1	9,1	1,39	1,47	1,15	1,37
<b>12</b>	3,4	4,3	7,8	11,6	1,30	1,32	1,86	1,83
<b>13</b>	3,2	6,5	2,2	9,1	1,61	1,75	1,67	1,65
<b>14</b>	7,8	4,5	6,1	11,4	1,48	1,09	1,17	1,42
<b>15</b>	-0,1	3,0	6,5	8,7	1,65	1,57	1,39	1,37
<b>16</b>	4,0	5,8	6,5	12,6	0,98	1,08	1,60	1,68
<b>17</b>	4,9	10,7	9,1	10,6	0,88	1,29	1,36	1,21
<b>18</b>	5,5	7,8	7,3	7,5	1,75	1,64	1,44	1,46
<b>19</b>	9,5	9,5	2,6	6,9	1,65	1,47	1,36	1,39
<b>20</b>	6,7	7,5	6,7	14,5	1,23	1,20	1,14	1,47
<b>23</b>	5,7	4,9	6,4	6,4	1,32	1,14	1,47	1,20
<b>24</b>	7,8	10,6	5,0	7,0	1,54	1,40	1,41	1,28
<b>78</b>	3,7	11,5	8,9	11,9	1,38	1,55	1,55	1,37
<b>MW</b>	<b>5,5</b>	<b>8,4</b>	<b>6,6</b>	<b>11,2</b>	<b>1,47</b>	<b>1,46</b>	<b>1,43</b>	<b>1,51</b>
<b>SD</b>	<b>3,4</b>	<b>3,2</b>	<b>3,0</b>	<b>4,3</b>	<b>0,26</b>	<b>0,26</b>	<b>0,19</b>	<b>0,28</b>

## CD 41 % positive Monozyten und MFI (TRAP-6 stimuliert) TLK II-A

	%positive Zellen-TRAP				MFI-TRAP			
	80-A	80-B	100-A	100-B	80-A	80-B	100-A	100-B
<b>2</b>	62,2	64,2	49,9	83,7	5,30	4,80	3,82	9,66
<b>3</b>	18,6	38,3	53,1	72,0	2,01	2,76	4,27	6,80
<b>4</b>	8,0	9,2	44,3	46,4	1,76	1,64	3,55	3,18
<b>5</b>	53,7	60,6	55,6	60,2	4,68	5,49	4,60	4,80
<b>6</b>	13,4	15,7	9,2	37,6	1,85	1,54	1,69	3,43
<b>7</b>	15,9	35,1	29,7	60,6	2,18	2,76	2,67	4,74
<b>8</b>	24,1	19,8	21,9	40,6	2,59	2,10	1,88	2,65
<b>10</b>	13,4	19,2	12,9	20,5	1,50	1,75	1,53	1,87
<b>12</b>	12,0	14,1	19,0	32,7	2,07	1,66	2,26	2,94
<b>13</b>	64,5	76,7	36,8	73,6	7,30	9,37	4,54	8,47
<b>14</b>	23,8	39,2	20,6	60,1	2,47	2,98	1,83	4,53
<b>15</b>	45,1	46,8	46,0	76,3	4,58	4,42	3,76	8,97
<b>16</b>	42,0	71,5	42,7	63,6	3,41	9,13	3,82	5,29
<b>17</b>	35,8	56,6	41,2	37,5	3,34	4,95	3,20	2,83
<b>18</b>	63,5	75,5	51,6	87,7	6,43	7,81	3,99	9,92
<b>19</b>	29,5	30,2	8,5	16,3	2,32	2,47	1,55	1,70
<b>22</b>	21,0	33,8	24,3	66,7	2,04	2,50	2,21	6,39
<b>23</b>	24,2	25,4	28,9	55,3	2,09	1,99	2,47	4,21
<b>24</b>	44,3	61,3	28,6	41,1	3,47	4,63	2,40	2,79
<b>78</b>	12,2	13,7	12,1	20,9	1,74	1,62	1,78	1,80
<b>MW</b>	<b>31,4</b>	<b>40,3</b>	<b>31,8</b>	<b>52,7</b>	<b>3,16</b>	<b>3,82</b>	<b>2,89</b>	<b>4,85</b>
<b>SD</b>	<b>18,7</b>	<b>22,4</b>	<b>15,6</b>	<b>21,3</b>	<b>1,67</b>	<b>2,49</b>	<b>1,07</b>	<b>2,67</b>

## CD 41 % positive Lymphozyten und MFI (unstimuliert) TLK II-A

	%positive Zellen				MFI			
	80-A	80-B	100-A	100-B	80-A	80-B	100-A	100-B
<b>2</b>	4,7	7,0	7,2	8,3	0,35	0,37	0,39	0,38
<b>3</b>	5,0	7,2	6,3	9,1	0,32	0,35	0,32	0,34
<b>4</b>	7,6	9,2	6,5	8,4	0,31	0,32	0,35	0,40
<b>5</b>	6,1	8,3	7,6	10,2	0,36	0,41	0,38	0,46
<b>6</b>	2,7	5,1	3,7	4,6	0,28	0,27	0,29	0,28
<b>7</b>	4,9	5,7	3,7	7,8	0,27	0,35	0,31	0,38
<b>8</b>	4,1	4,8	2,1	6,2	0,27	0,31	0,30	0,34
<b>9</b>	4,0	8,7	5,0	10,2	0,27	0,39	0,35	0,40
<b>10</b>	5,7	6,5	4,7	8,4	0,33	0,35	0,28	0,34
<b>12</b>	4,9	5,8	5,0	9,5	0,31	0,33	0,30	0,43
<b>11</b>	4,0	5,8	2,9	5,4	0,27	0,26	0,34	0,39
<b>13</b>	1,6	3,5	1,0	3,0	0,27	0,31	0,28	0,31
<b>14</b>	2,9	5,1	4,7	7,8	0,36	0,27	0,32	0,34
<b>15</b>	3,5	6,1	4,3	6,6	0,33	0,34	0,29	0,32
<b>16</b>	2,1	4,9	1,3	5,0	0,25	0,30	0,38	0,38
<b>17</b>	3,7	6,4	4,9	7,8	0,28	0,32	0,36	0,37
<b>18</b>	4,0	5,6	5,1	8,0	0,32	0,31	0,29	0,32
<b>19</b>	4,3	5,7	3,6	5,0	0,29	0,33	0,27	0,32
<b>20</b>	3,6	7,8	4,2	6,6	0,32	0,33	0,27	0,33
<b>22</b>	4,5	7,0	2,4	7,4	0,27	0,33	0,31	0,53
<b>23</b>	3,8	5,6	4,5	7,2	0,30	0,31	0,29	0,32
<b>24</b>	4,7	7,6	4,0	8,9	0,33	0,33	0,29	0,35
<b>78</b>	4,2	5,8	6,7	11,1	0,28	0,31	0,41	0,42
<b>mw</b>	<b>4,2</b>	<b>6,3</b>	<b>4,4</b>	<b>7,5</b>	<b>0,30</b>	<b>0,33</b>	<b>0,32</b>	<b>0,37</b>
<b>sd</b>	<b>1,3</b>	<b>1,4</b>	<b>1,8</b>	<b>2,0</b>	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>0,06</b>

## CD 41 % positive Lymphozyten und MFI (TRAP-6 stimuliert) TLK II-A

	%positive Zellen-TRAP				MFI-TRAP			
	80-A	80-B	100-A	100-B	80-A	80-B	100-A	100-B
<b>2</b>	7,3	10,9	7,6	18,2	0,54	0,56	0,47	1,07
<b>3</b>	6,2	8,8	8,4	13,1	0,38	0,43	0,46	0,58
<b>4</b>	8,5	9,6	10,2	11,5	0,34	0,35	0,50	0,52
<b>5</b>	13,0	15,5	13,9	15,8	0,71	0,77	0,74	0,77
<b>6</b>	3,2	6,4	4,0	4,6	0,30	0,32	0,29	0,41
<b>7</b>	6,7	7,4	5,7	12,4	0,31	0,43	0,37	0,61
<b>8</b>	5,4	6,2	5,3	9,8	0,34	0,37	0,39	0,50
<b>10</b>	7,4	9,1	7,4	9,7	0,39	0,42	0,38	0,42
<b>12</b>	4,9	6,2	5,2	7,1	0,30	0,30	0,43	0,48
<b>13</b>	7,1	9,8	5,4	6,4	0,56	0,70	0,52	0,56
<b>14</b>	4,3	8,4	5,9	11,0	0,43	0,44	0,37	0,51
<b>15</b>	8,3	10,2	8,0	12,8	0,58	0,56	0,49	0,72
<b>16</b>	6,8	12,0	2,7	10,4	0,46	0,72	0,51	0,70
<b>17</b>	6,8	13,1	7,5	12,0	0,44	0,65	0,51	0,56
<b>18</b>	9,6	14,2	9,5	19,7	0,63	0,77	0,49	0,90
<b>19</b>	5,3	6,8	3,4	5,8	0,35	0,38	0,30	0,37
<b>22</b>	8,2	12,6	6,2	16,2	0,43	0,58	0,49	0,93
<b>23</b>	5,6	7,0	7,8	11,3	0,40	0,38	0,42	0,56
<b>24</b>	7,7	11,4	5,3	11,0	0,44	0,52	0,36	0,47
<b>78</b>	4,3	6,4	7,9	10,5	0,31	0,33	0,47	0,43
<b>mw</b>	<b>6,8</b>	<b>9,6</b>	<b>6,9</b>	<b>11,5</b>	<b>0,43</b>	<b>0,50</b>	<b>0,45</b>	<b>0,60</b>
<b>sd</b>	<b>2,2</b>	<b>2,8</b>	<b>2,6</b>	<b>3,9</b>	<b>0,12</b>	<b>0,16</b>	<b>0,10</b>	<b>0,19</b>

## Teilstudie TLK II: Lebensalter

### Anthropometrische Daten: junge Gruppe TLK II-B

jung	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Körperfett [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Herzvolumen [ml]
2	26	182	79	14,2	23,9	921
3	26	173	73	21,3	24,4	827
4	27	178	68	14,2	21,5	751
5	26	189	79	8,7	22,1	1004
6	30	181	94	20,4	28,7	940
7	25	195	94	15,6	24,7	728
8	22	173	68	11,4	22,7	761
10	25	176	76	13,0	24,5	981
11	26	184	115	21,2	34,0	822
12	22	180	92	17,9	28,4	878
13	24	183	64	9,8	19,1	722
14	24	173	76	17,1	25,4	704
15	27	190	75	15,2	20,8	829
16	30	179	68	18,3	21,2	672
17	23	178	64	12,0	20,2	750
18	27	176	65	12,9	21,0	719
19	23	175	70	16,8	22,9	815
20	24	180	80	14,2	24,7	842
21	20	170	97	20,4	33,6	o.D.
22	24	172	58	13,5	19,4	586
23	19	196	91	18,1	23,7	887
24	23	176	73	13,3	23,6	688
25	26	179	72	10,4	22,5	828
78	27	180	65	11,6	20,1	666
<b>MW</b>	<b>25</b>	<b>180</b>	<b>77</b>	<b>15,1</b>	<b>23,9</b>	<b>797</b>
<b>SD</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>3,7</b>	<b>3,9</b>	<b>107</b>

## Anthropometrische Daten: alte Gruppe TLK II-B

alt	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Körperfett [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Herzvolumen [ml]
27	50	162	70	13,8	26,7	734
28	42	186	91	14,5	26,3	944
30	41	180	73	16,7	22,5	753
33	53	160	70	17,6	27,3	729
35	60	185	83	18,7	24,3	733
36	46	179	88	19,9	27,5	962
42	52	173	70	18,9	23,4	707
43	40	189	75	10,6	21,1	657
47	52	175	89	18,1	29,1	978
48	55	168	70	16,0	24,8	692
49	51	175	78	14,5	25,5	863
52	58	168	78	16,4	27,8	827
55	51	178	81	18,8	25,6	880
56	46	184	81	16,0	23,9	859
59	52	182	95	21,7	28,7	961
60	40	186	80	13,7	23,1	859
62	51	180	78	21,3	24,1	1142
64	41	178	78	17,1	24,6	730
66	50	178	89	16,7	27,9	849
67	47	180	77	17,1	23,8	861
68	41	173	81	18,8	27,1	1076
70	43	187	77	15,0	22,0	o.D.
71	40	178	86,5	20,5	27,3	837
73	46	190	86	18,1	23,0	745
<b>MW</b>	<b>48</b>	<b>178</b>	<b>80</b>	<b>17,1</b>	<b>25,3</b>	<b>843</b>
<b>SD</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>2,6</b>	<b>2,2</b>	<b>125</b>

## Leistungsparameter junge Gruppe TLK II-B

<b>jung</b>	<b>HF<sub>max</sub> [1/min]</b>	<b>P<sub>max</sub> [W]</b>	<b>Laktat<sub>max</sub> [mmol/l]</b>	<b>IAS [W]</b>	<b>IAS<sub>rel</sub> [W/kg]</b>	<b>VO<sub>2max</sub> [ml/min]</b>	<b>VO<sub>2rel</sub> [ml/min/kg]</b>	<b>Laktat<sub>IAS</sub> [mmol/l]</b>
<b>2</b>	196	267	12,5	196	2,48	3918	49,6	4,8
<b>3</b>	199	175	9,4	101	1,38	2520	34,5	2,6
<b>4</b>	195	217	6,3	147	2,16	3053	44,9	2,4
<b>5</b>	180	267	10,6	190	2,41	3433	43,5	3,6
<b>6</b>	165	242	8,0	155	1,65	3833	40,8	3,9
<b>7</b>	184	225	9,0	146	1,55	3266	34,7	3,7
<b>8</b>	190	225	10,3	145	2,13	3322	48,9	3,6
<b>10</b>	183	225	4,4	177	2,33	3004	39,5	2,2
<b>11</b>	195	242	8,0	187	1,63	3724	32,4	3,6
<b>12</b>	195	250	10,9	163	1,77	3468	37,7	3,8
<b>13</b>	184	275	14,1	220	3,44	3831	59,9	5,6
<b>14</b>	198	208	12,0	157	2,07	3422	45,0	4,9
<b>15</b>	197	263	11,0	205	2,73	3827	51,0	5,1
<b>16</b>	195	175	10,6	112	1,65	2866	42,1	5,0
<b>17</b>	187	233	9,0	180	2,81	3189	49,8	3,6
<b>18</b>	190	187	11,8	117	1,80	2685	41,3	5,0
<b>19</b>	186	217	6,7	169	2,41	3303	47,2	3,1
<b>20</b>	203	275	10,3	216	2,70	3924	49,1	4,4
<b>21</b>	192	183	10,2	118	1,22	3053	31,5	4,6
<b>22</b>	208	175	10,8	112	1,95	2640	45,5	4,0
<b>23</b>	198	250	11,5	184	2,02	4070	44,7	6,0
<b>24</b>	203	192	10,9	133	1,82	3209	44,0	5,1
<b>25</b>	189	267	10,0	215	2,99	3697	51,3	4,7
<b>78</b>	195	217	13,7	110	1,69	2725	41,9	2,6
<b>MW</b>	<b>192</b>	<b>227</b>	<b>10,1</b>	<b>161</b>	<b>2,12</b>	<b>3333</b>	<b>44</b>	<b>4,1</b>
<b>SD</b>	<b>9</b>	<b>33</b>	<b>2,2</b>	<b>37</b>	<b>0,55</b>	<b>455</b>	<b>7</b>	<b>1,0</b>



## Leistungsparameter alte Gruppe TLK II-B

alt	HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	IAS [W]	IAS <sub>rel</sub> [W/kg]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]
27	175	188	8,5	134	1,91	2760	39,4	3,3
28	184	242	11,6	187	2,05	3360	36,9	5,5
30	198	200	14,0	123	1,68	3335	45,7	4,8
33	177	192	8,9	119	1,70	2889	41,3	4,0
35	189	208	9,9	159	1,92	3093	37,3	6,6
36	156	225	4,4	168	1,91	3169	36,0	1,7
42	179	183	6,7	144	2,06	2705	38,6	2,7
43	175	250	7,1	192	2,56	3422	45,6	3,2
47	177	275	11,6	219	2,46	3835	43,1	3,8
48	176	167	11,0	103	1,47	2545	36,4	3,5
49	168	208	8,9	152	1,95	2990	38,3	4,3
52	190	250	11,5	193	2,47	3450	44,2	5,3
55	171	208	9,6	144	1,78	3091	38,2	4,1
56	163	192	7,5	128	1,58	3045	37,6	3,5
59	174	200	8,5	156	1,64	3334	35,1	4,5
60	195	258	8,8	194	2,43	3572	44,7	4,0
62	159	175	7,0	131	1,68	2907	37,3	3,4
64	192	225	8,0	179	2,29	3135	40,2	3,5
66	180	217	7,6	174	1,96	3153	35,4	3,9
67	188	208	11,9	146	1,90	3276	42,6	5,0
68	177	225	5,5	183	2,26	3047	37,6	2,7
70	176	263	12,9	192	2,21	2887	33,2	4,8
71	189	225	9,7	174	2,01	3062	35,4	3,6
73	193	250	9,8	183	2,13	3076	35,8	3,4
<b>MW</b>	<b>179</b>	<b>218</b>	<b>9,2</b>	<b>162</b>	<b>2,00</b>	<b>3131</b>	<b>39,0</b>	<b>4,0</b>
<b>SD</b>	<b>11</b>	<b>29</b>	<b>2,3</b>	<b>29</b>	<b>0,30</b>	<b>288</b>	<b>3,6</b>	<b>1,0</b>

## Belastungsparameter junge Gruppe TLK II-B

Code jung	$P_{80\%IAS}$ [W]	$HF_{Ruhe\ 80\%}$ [1/min]	$HF_{max\ 80\%}$ [1/min]	Borg-Skala 80%	Laktat 80% Ruhe	Laktat 80 % 30 min	Laktat 80 % 60 min
2	157	76	157	14	0,97	2,90	2,08
3	81	75	166	13	1,53	2,27	2,03
4	118	76	156	13	0,76	0,84	1,11
5	152	65	157	20	1,28	1,94	1,63
6	124	67	139	10	1,33	2,87	2,05
7	117	62	148	10	0,83	1,68	3,11
8	116	81	142	18	1,12	2,54	3,82
10	142	75	166	13	2,03	1,79	1,74
11	150	70	168	13	1,32	2,17	2,29
12	130	75	150	16	1,60	3,35	3,34
13	176	61	175	/	1,07	3,66	4,07
14	126	71	181	12,5	1,08	2,50	2,03
15	164	73	190	14	0,98	3,19	2,82
16	90	66	182	12,5	2,26	5,53	4,81
17	136	71	178	14	1,77	3,72	2,56
18	94	77	159	13	0,98	2,05	1,42
20	173	71	181	14,5	1,42	4,27	3,39
21	94	75	169	12	1,04	5,37	4,53
22	90	74	181	14	0,62	2,76	1,78
23	147	70	152	14	1,53	5,44	2,43
24	106	79	179	13	1,36	2,94	2,41
25	172	64	179	17	0,93	3,50	4,27
78	90	74	147	15	1,74	2,06	1,67
MW	128	72	165	14	1,28	3,01	2,67
Stabw	30	5	15	2	0,41	1,23	1,06

## Belastungsparameter alte Gruppe TLK II-B

Code alt	P <sub>80%IAS</sub> [W]	HF <sub>Ruhe 80%</sub> [1/min]	HF <sub>max 80%</sub> [1/min]	Borg-Skala 80%	Laktat 80% Ruhe	Laktat 80 % 30 min	Laktat 80 % 60 min
27	107	63	156	17	1,12	1,69	1,80
30	98	73	156	11	2,08	4,43	2,60
33	95	57	149	14	1,33	2,71	2,64
35	127	69	180	15	1,24	4,52	6,59
36	134	68	163	13	0,61	1,36	1,45
56	102	81	143	14	1,16	2,91	1,81
59	125	76	158	12,5	1,85	5,62	5,93
60	155	53	176	16	1,50	3,11	2,05
62	105	64	150	15	0,93	2,15	2,73
64	143	83	161	13	1,55	1,52	1,70
66	139	63	178	14	0,59	2,85	2,89
67	117	77	173	13	1,00	2,15	2,79
68	146	73	171	12	1,45	2,82	2,96
71	139	67	178	15	1,04	1,92	2,50
28	150	60	177	13	1,33	4,33	4,42
42	115	67	157	13	2,30	1,40	1,80
43	154	55	165	14	1,38	3,15	2,26
47	175	65	169	15	0,54	3,16	4,52
48	82	71	146	13	1,35	2,26	3,54
49	121	64	138	13	0,73	1,76	1,68
52	154	66	175	15	1,56	4,29	4,75
55	90	78	144	14	0,88	2,38	1,75
70	144	89	165	/	2,96	2,16	2,00
MW	127	69	162	14	1,33	2,81	2,92
Stabw	25	9	13	1	0,57	1,15	1,41

## Blutbild junge Gruppe TLK II-B

JU	WBC [1/nl]		LY [%]		MO [%]		GR [%]		LY [1/nl]		MO [1/nl]		GR [1/nl]		HCT [L/L]		PLT [1/nl]		PLT <sub>vk</sub> [1/nl]		MPV [fL]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
2	6,1	8,3	27,7	31,0	6,1	1,9	66,2	67,1	1,7	2,6	0,4	0,2	4,0	5,6	0,423	0,473	234	330	234	301	6,1	6,2
3	5,5	9,3	40,2	50,4	6,9	6,4	52,9	43,2	2,2	4,7	0,4	0,6	2,9	4,0	0,418	0,434	208	275	208	267	6,4	6,5
4	6,5	8,2	30,8	32,4	6,9	6,4	62,3	61,2	2,0	2,7	0,4	0,5	4,0	5,0	0,375	0,393	245	310	245	301	5,4	5,3
5															0,442	0,428	221	326	221	334	7,3	7,4
6	4,9	8,6	33,6	33,1	6,5	6,3	59,9	60,6	1,6	2,8	0,3	0,5	2,9	5,2	0,427	0,461	144	225	144	212	6,5	7,0
7	3,5	4,9	41,5	44,3	7,7	6,6	50,8	49,1	1,5	2,2	0,3	0,3	1,8	2,4	0,338	0,382	128	216	128	202	6,6	5,8
8	5,0	9,5	20,9	30,5	10,8	6,8	68,3	62,7	1,0	2,9	0,5	0,6	3,4	6,0	0,369	0,388	145	194	145	188	6,4	6,6
10	4,4	7,4	36,4	40,9	9,2	9,0	54,4	50,1	1,6	3,0	0,4	0,7	2,4	3,7	0,431	0,447	222	288	222	280	6,0	6,0
11	3,9	6,4	40,6	48,1	4,6	8,3	54,8	43,6	1,6	3,1	0,2	0,5	2,1	2,8	0,353	0,381	171	232	171	222	6,2	6,5
12	3,9	4,6	33,5	38,1	9,3	9,0	57,2	52,9	1,3	1,8	0,4	0,4	2,2	2,4	0,408	0,427	194	234	194	226	5,6	5,8
13	3,7	6,5	37,2	44,7	4,9	3,0	57,9	52,3	1,4	2,9	0,2	0,2	2,1	3,4	0,381	0,405	142	212	142	204	6,9	6,9
14	4,9	7,2	41,3	43,6	6,9	8,0	51,8	48,4	2,0	3,1	0,3	0,6	2,5	3,5	0,416	0,443	200	257	200	245	6,3	6,8
15	3,5	7,1	42,7	53,2	9,9	6,1	47,4	40,7	1,5	3,8	0,3	0,4	1,7	2,9	0,400	0,437	157	239	157	224	6,9	7,4
16	4,9	7,6	38,7	32,5	1,5	7,2	59,8	60,3	1,9	2,5	0,1	0,5	2,9	4,6	0,396	0,449	152	217	152	198	6,0	6,4
17	4,9	5,8	40,2	35,4	6,7	7,2	53,1	57,4	2,0	2,1	0,3	0,4	2,6	3,3	0,402	0,431	194	247	194	235	6,3	7,0
18	3,9	5,7	32,9	31,4	7,5	7,0	59,6	61,6	1,3	1,8	0,3	0,4	2,3	3,5	0,368	0,443	180	296	180	261	5,7	5,3
19	4,7	7,1	42,5	44,8	6,4	8,1	51,1	47,1	2,0	3,2	0,3	0,6	2,4	3,3	0,464	0,472	202	290	202	286	6,5	6,6
20	3,5	6,9	37,9	50,2	9,7	6,7	52,4	43,1	1,3	3,5	0,3	0,5	1,8	3,0	0,397	0,435	216	308	216	289	6,0	6,1
21	6,2	8,5	39,3	37,1	6,3	6,7	54,4	56,2	2,4	3,2	0,4	0,6	3,4	4,8	0,450	0,446	192	290	192	292	6,5	6,6
22	3,3	5,5	31,9	28,4	9,1	7,4	59,0	64,2	1,1	1,6	0,3	0,4	1,9	3,5	0,459	0,484	192	295	192	281	5,9	6,1
23	6,4	7,5	37,2	37,5	9,3	9,8	53,5	52,9	2,4	2,8	0,6	0,7	3,4	4,0	0,441	0,466	217	259	217	247	6,6	7,3
24	5,4	8,2	33,8	31,7	7,8	7,4	58,4	60,9	1,8	2,6	0,4	0,6	3,2	5,0	0,323	0,327	173	227	173	226	5,7	6,1
25	4,4	6,9	31,5	41,5	10,0	6,8	58,5	51,7	1,4	2,9	0,4	0,5	2,6	3,6	0,396	0,459	254	352	254	315	5,1	5,4
78	4,2	6,2	41,7	42,7	8,7	8,2	49,6	49,1	1,8	2,6	0,4	0,5	2,1	3,0	0,374	0,428	259	331	259	302	5,8	6,0
MW	4,7	7,1	36,3	39,3	7,5	7,0	56,2	53,8	1,7	2,8	0,3	0,5	2,6	3,8	0,402	0,431	193	269	193	256	6,2	6,4
SD	1,0	1,3	5,4	7,3	2,1	1,7	5,2	7,6	0,4	0,7	0,1	0,1	0,7	1,0	0,037	0,036	37	45	37	42	0,5	0,6

## Blutbild alte Gruppe TLK II-B

AL	WBC [1/nl]		LY [%]		MO [%]		GR [%]		LY [1/nl]		MO [1/nl]		GR [1/nl]		HCT [L/L]		PLT [1/nl]		PLT <sub>vk</sub> [1/nl]		MPV [fL]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
27	9,9	12,7	11,4	16,2	7,5	7,4	81,1	76,4	1,1	2,1	0,7	0,9	8,0	9,7	0,409	0,439	158	192	158	182	6,0	7,0
28	4,9	7,2	31,0	32,5	6,9	6,0	62,1	61,5	1,5	2,3	0,3	0,4	3,0	4,4	0,397	0,426	180	246	180	234	6,9	7,1
30	3,3	4,0	23,3	23,6	8,3	7,6	68,4	68,8	0,8	0,9	0,3	0,3	2,3	2,8	0,427	0,441	206	263	206	257	5,7	5,6
33	5,5	8,1	26,0	29,5	8,3	6,6	65,7	63,9	1,4	2,4	0,5	0,5	3,6	5,2	0,416	0,461	171	202	171	186	6,6	6,9
35	4,6	9,1	31,0	38,4	6,7	7,5	62,3	54,1	1,4	3,5	0,3	0,7	2,9	4,9	0,404	0,426	188	229	188	221	6,7	7,1
36	2,8	6,2	36,6	48,4	7,8	6,9	55,6	44,7	1,0	3,0	0,2	0,4	1,6	2,8	0,368	0,404	171	208	171	196	5,3	5,4
42	3,7	6,4	26,9	33,8	8,6	9,9	64,5	56,3	1,0	2,2	0,3	0,6	2,4	3,6	0,424	0,477	114	207	114	188	6,9	6,9
43	2,6	5,2	41,9	50,8	9,9	9,4	48,2	39,8	1,1	2,6	0,3	0,5	1,3	2,1	0,433	0,451	140	215	140	208	6,2	6,1
47	4,9	14,7	39,1	53,1	7,1	8,3	53,8	38,6	1,9	7,8	0,3	1,2	2,6	5,7	0,417	0,439	197	310	197	298	5,6	5,7
48	4,6	7,7	20,4	30,1	7,0	6,6	72,6	63,3	0,9	2,3	0,3	0,5	3,3	4,9	0,363	0,402	173	265	173	249	5,7	6,2
49	3,8	10,7	37,6	22,7	8,4	5,3	54,0	72,0	1,4	2,4	0,3	0,6	2,1	7,7	0,394	0,447	249	307	249	280	6,9	7,0
52	5,5	11,4	38,4	48,1	4,6	4,8	57,0	47,1	2,1	5,5	0,3	0,5	3,1	5,4	0,423	0,451	174	243	174	231	5,9	6,5
55	4,5	6,5	42,9	45,5	6,4	2,3	50,7	52,2	1,9	3,0	0,3	0,1	2,3	3,4	0,395	0,432	157	193	157	181	6,7	6,6
56	4,9	5,7	27,2	29,8	8,9	6,3	63,9	63,9	1,3	1,7	0,4	0,4	3,1	3,6	0,400	0,399	299	323	299	324	5,4	5,8
59	5,3	11,0	21,0	27,9	7,4	8,4	71,6	63,7	1,1	3,1	0,4	0,9	3,8	7,0	0,440	0,457	166	289	166	280	6,4	6,3
60	2,9	4,4	54,9	46,3	8,4	8,6	36,7	45,1	1,6	2,0	0,2	0,4	1,1	2,0	0,442	0,467	126	145	126	139	7,5	7,6
62	4,2	6,1	35,5	35,6	10,7	6,5	53,8	57,9	1,5	2,2	0,4	0,4	2,3	3,5	0,383	0,420	237	269	237	253	5,9	6,2
64	5,3	7,8	32,6	37,5	12,1	11,0	55,3	51,5	1,7	2,9	0,6	0,9	2,9	4,0	0,430	0,475	207	286	207	263	6,6	7,1
66	4,5	6,7	33,0	30,7	2,3	4,1	64,7	65,2	1,5	2,1	0,1	0,3	2,9	4,4	0,444	0,461	173	235	173	228	6,5	6,9
67	5,7	6,7	38,0	39,5	7,2	6,2	54,8	54,3	2,2	2,6	0,4	0,4	3,1	3,6	0,445	0,452	313	363	313	358	5,5	5,7
68	3,4	5,4	24,9	30,5	8,8	6,6	66,3	62,9	0,8	1,6	0,3	0,4	2,3	3,4	0,374	0,411	215	295	215	278	6,0	6,0
70	3,1	6,1	42,2	46,8	8,1	3,8	49,7	49,4	1,3	2,9	0,3	0,2	1,5	3,0	0,395	0,401	190	239	190	237	7,1	6,9
71	3,6	5,6	50,2	46,8	9,7	6,5	40,1	46,7	1,8	2,6	0,3	0,4	1,4	2,6	0,396	0,436	155	219	155	204	7,2	7,3
73	5,2	8,0	34,0	38,1	5,2	2,9	60,8	59,0	1,8	3,0	0,3	0,2	3,2	4,7	0,418	0,432	270	350	270	342	5,3	5,6
MW	4,5	7,6	33,3	36,8	7,8	6,6	58,9	56,6	1,4	2,8	0,3	0,5	2,8	4,4	0,410	0,438	193	254	193	242	6,3	6,5
SD	1,5	2,7	9,8	9,8	2,0	2,1	10,2	10,0	0,4	1,4	0,1	0,3	1,3	1,8	0,024	0,023	50	54	50	54	0,6	0,6

## AdrenalinKonzentrationen TLK II-B

AL pg/ml	AL-A	AL-B
27	316	216
28	124	248
30	168	332
33	264	384
35	372	756
36	108	324
42	88	256
43	292	216
47	88	328
48	152	268
49	216	356
52	236	520
55	164	384
56	192	204
59	100	244
60	240	284
62	100	220
64	100	192
66	112	220
67	128	216
68	80	136
70	112	392
71	36	108
73	60	108
MW	160	288
SD	88	139

JU pg/ml	JU-A	JU-B
2	216	248
3	196	260
4	244	312
5	204	408
6	204	288
7	280	372
8	236	708
10	192	588
11	180	284
12	200	172
13	196	368
14	224	520
15	220	348
16	224	384
17	296	416
18	160	228
19	324	796
20	168	280
21	264	364
22	212	276
23	192	252
24	224	476
25	204	260
MW	220	374
SD	40	155

## Noradrenalkonzentrationen TLK II-B

AL pg/ml	AL-A	AL-B
27	1760	2280
28	720	2000
30	800	1400
33	2400	3400
35	4720	6040
36	720	2720
42	800	1960
43	2760	2880
47	1680	3880
48	200	1160
49	760	2080
52	760	2720
55	640	2240
56	2480	2600
59	240	2200
60	40	2720
62	2480	2440
64	160	1320
66	760	1160
67	520	2160
68	520	2520
70	1160	2760
71	40	2080
73	120	2040
MW	979	2330
SD	1032	944

JU in pg/ml	JU-A	JU-B
2	720	2160
3	520	1280
4	800	1160
5	720	1440
6	640	1320
7	560	1560
8	600	1200
10	720	1560
11	400	1360
12	440	1200
13	400	1640
14	680	1960
15	800	2440
16	600	2240
17	600	1560
18	520	1120
19	440	1280
20	480	2120
21	640	1560
22	120	1400
23	480	1480
25	840	1960
MW	578	1591
SD	167	386

## CD 41 % positive Granulozyten und MFI (unstimuliert) TLK II-B

Junge Gruppe					Alte Gruppe				
	%pZ-A	%pZ-B	MFI-A	MFI-B	%pZ-A	%pZ-B	MFI-A	MFI-B	
27	5,5	5,2	0,29	0,26	7,6	10,0	0,30	0,32	2
28	6,3	10,6	0,28	0,33	6,9	9,9	0,27	0,34	3
30	8,0	8,2	0,30	0,32	6,8	9,4	0,28	0,31	4
33	4,8	5,6	0,24	0,23	8,4	11,8	0,30	0,38	5
35	9,4	11,0	0,35	0,38	3,1	5,5	0,21	0,22	6
36	6,6	10,5	0,27	0,33	5,1	8,8	0,24	0,31	7
42	3,8	4,9	0,21	0,21	4,7	7,4	0,23	0,25	8
43	8,0	7,7	0,31	0,29	6,0	8,8	0,24	0,29	10
47	7,2	11,4	0,26	0,35	7,0	8,2	0,26	0,27	11
48	5,0	7,9	0,26	0,27	4,6	6,2	0,19	0,21	12
49	9,0	12,0	0,35	0,35	2,7	6,7	0,21	0,29	13
52	5,4	8,7	0,22	0,29	7,3	6,3	0,31	0,24	14
55	5,5	6,1	0,30	0,29	5,2	8,0	0,26	0,29	15
56	13,4	17,0	0,43	0,43	3,7	6,1	0,20	0,24	16
59	6,0	14,0	0,24	0,42	5,1	9,3	0,23	0,32	17
60	1,1	2,8	0,21	0,24	5,4	8,1	0,27	0,28	18
62	5,4	8,1	0,22	0,29	7,4	6,7	0,27	0,26	19
64	4,9	6,6	0,29	0,31	6,0	10,5	0,24	0,27	20
66	5,9	8,0	0,23	0,25	10,2	8,5	0,33	0,30	21
67	4,4	7,3	0,36	0,32	5,2	7,9	0,21	0,25	22
68	5,2	8,2	0,22	0,26	5,6	7,4	0,23	0,25	23
70	4,3	5,0	0,24	0,22	6,9	10,5	0,28	0,31	24
71	5,5	4,8	0,32	0,25	3,1	6,9	0,25	0,26	25
73	7,3	11,7	0,27	0,34	1,3	7,4	0,25	0,31	78
MW	6,2	8,5	0,28	0,30	5,6	8,2	0,25	0,28	MW
SD	2,4	3,3	0,06	0,06	2,0	1,6	0,04	0,04	SD



## CD 41 % positive Granulozyten und MFI (TRAP-6 stimuliert) TLK II-B

Junge Gruppe					Alte Gruppe				
	%pZ-tr-A	%pZ-tr-B	MFI-tr-A	MFI-tr-B	%pZ-tr-A	%pZ-tr-B	MFI-tr-A	MFI-tr-B	
<b>27</b>	16,8	19,4	0,79	0,90	40,3	34,7	1,18	1,28	<b>2</b>
<b>28</b>	11,5	14,4	0,53	0,45	14,3	24,6	0,53	0,86	<b>3</b>
<b>30</b>	12,2	10,8	0,44	0,44	9,8	13,1	0,36	0,41	<b>4</b>
<b>33</b>	37,5	40,0	1,54	1,56	31,7	36,4	1,29	1,41	<b>5</b>
<b>35</b>	40,6	40,7	1,86	2,07	9,3	12,2	0,39	0,41	<b>6</b>
<b>36</b>	26,0	30,9	0,97	1,04	11,2	21,5	0,41	0,74	<b>7</b>
<b>42</b>	14,9	26,1	0,62	1,04	12,7	9,6	0,48	0,35	<b>8</b>
<b>43</b>	19,1	19,7	0,74	0,76	9,7	13,3	0,36	0,41	<b>10</b>
<b>47</b>	23,1	36,1	0,81	1,34	9,4	13,7	0,35	0,46	<b>11</b>
<b>48</b>	69,3	22,4	0,93	0,98	9,1	10,7	0,33	0,34	<b>12</b>
<b>49</b>	36,5	62,1	1,61	3,06	37,9	43,9	1,78	2,19	<b>13</b>
<b>52</b>	20,2	18,8	0,82	0,74	14,1	23,1	0,63	0,89	<b>14</b>
<b>55</b>	30,8	35,7	1,45	1,68	27,6	29,0	1,13	1,13	<b>15</b>
<b>56</b>	44,3	53,0	2,00	2,96	24,3	36,8	0,95	1,72	<b>16</b>
<b>59</b>	27,2	51,6	0,98	2,29	20,7	34,2	0,88	1,39	<b>17</b>
<b>60</b>	3,3	7,5	0,28	0,38	37,8	49,2	1,68	2,13	<b>18</b>
<b>62</b>	66,2	48,3	4,04	2,02	16,7	19,2	0,57	0,64	<b>19</b>
<b>64</b>	49,1	58,3	2,93	3,73	32,8	37,9	1,26	1,28	<b>20</b>
<b>66</b>	12,8	27,8	0,47	0,95	21,6	23,2	0,73	0,80	<b>21</b>
<b>67</b>	20,6	28,0	1,00	1,03	11,5	19,7	0,47	0,70	<b>22</b>
<b>68</b>	12,2	18,8	0,44	0,72	13,8	9,3	0,52	0,61	<b>23</b>
<b>70</b>	9,4	10,3	0,42	0,41	26,0	35,4	0,96	1,22	<b>24</b>
<b>71</b>	34,2	51,5	2,00	3,19	26,3	30,2	1,14	1,25	<b>25</b>
<b>73</b>	13,2	14,9	0,43	0,45	6,2	10,6	0,40	0,40	<b>78</b>
<b>MW</b>	<b>27,1</b>	<b>31,1</b>	<b>1,17</b>	<b>1,42</b>	<b>19,8</b>	<b>24,6</b>	<b>0,78</b>	<b>0,96</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>17,3</b>	<b>16,4</b>	<b>0,90</b>	<b>0,99</b>	<b>10,6</b>	<b>11,9</b>	<b>0,44</b>	<b>0,55</b>	<b>SD</b>

## CD 41 % positive Monozyten und MFI (unstimuliert) TLK II-B

Junge Gruppe					Alte Gruppe				
	%pZ-A	%pZ-B	MFI-A	MFI-B	%pZ-A	%pZ-B	MFI-A	MFI-B	
27	9,1	8,0	1,67	1,47	14,2	13,4	1,90	1,62	2
28	7,8	9,2	1,53	1,58	4,7	10,5	1,45	1,68	3
30	7,2	9,0	1,68	1,62	0,0	4,0	1,47	1,47	4
33	6,4	6,5	1,41	1,20	9,7	13,1	1,65	1,98	5
35	13,4	17,5	1,74	1,87	2,7	5,3	1,40	1,16	6
36	11,4	12,4	1,84	1,81	1,8	11,6	1,67	1,69	7
42	3,9	2,8	1,52	1,06	2,5	9,1	1,80	1,68	8
43	11,3	10,5	1,67	1,55	7,6	9,8	1,39	1,47	10
47	9,3	14,7	1,92	1,85	6,7	8,2	1,08	1,11	11
48	8,8	8,7	1,60	1,24	3,4	4,3	1,30	1,32	12
49	9,6	13,9	1,73	1,68	3,2	6,5	1,61	1,75	13
52	5,8	8,9	1,15	1,36	7,8	4,5	1,48	1,09	14
55	14,5	9,0	1,88	1,69	-0,1	3,0	1,65	1,57	15
56	16,9	18,5	1,74	1,75	4,0	5,8	0,98	1,08	16
59	7,2	17,8	1,62	1,94	4,9	10,7	0,88	1,29	17
60	2,7	6,0	1,49	1,71	5,5	7,8	1,75	1,64	18
62	2,7	11,7	1,15	1,63	9,5	9,5	1,65	1,47	19
64	5,6	9,5	1,64	1,75	6,7	7,5	1,23	1,20	20
66	6,3	7,9	1,27	1,20	14,4	12,1	1,78	1,53	21
67	11,5	11,2	2,88	2,09	2,0	7,0	1,16	1,23	22
68	4,1	7,2	1,67	1,55	5,7	4,9	1,32	1,14	23
70	7,5	7,3	1,70	1,43	7,8	10,6	1,54	1,40	24
71	13,9	4,7	2,34	1,48	5,4	4,9	1,66	1,59	25
73	7,8	14,5	1,43	1,57	3,7	11,5	1,38	1,55	78
MW	8,5	10,3	1,68	1,59	5,6	8,2	1,47	1,45	MW
SD	3,8	4,1	0,36	0,25	3,8	3,1	0,27	0,24	SD

## CD 41 % positive Monozyten und MFI (TRAP-6 stimuliert) TLK II-B

Junge Gruppe					Alte Gruppe				
	%pZ-tr-A	%pZ-tr-B	MFI-tr-A	MFI-tr-B	%pZ-tr-A	%pZ-tr-B	MFI-tr-A	MFI-tr-B	
<b>27</b>	33,8	45,3	3,66	4,97	62,2	64,2	5,30	4,80	<b>2</b>
<b>28</b>	23,4	17,4	2,43	1,90	18,6	38,3	2,01	2,76	<b>3</b>
<b>30</b>	15,7	21,5	2,02	2,17	8,0	9,2	1,76	1,64	<b>4</b>
<b>33</b>	63,0	61,9	5,74	5,60	53,7	60,6	4,68	5,49	<b>5</b>
<b>35</b>	70,3	80,7	7,26	12,10	13,4	15,7	1,85	1,54	<b>6</b>
<b>36</b>	42,8	45,4	3,91	3,47	15,9	35,1	2,18	2,76	<b>7</b>
<b>42</b>	23,4	43,1	2,54	3,58	24,1	19,8	2,59	2,10	<b>8</b>
<b>43</b>	33,1	34,4	3,00	2,73	13,4	19,2	1,50	1,75	<b>10</b>
<b>47</b>	39,2	56,1	3,32	4,26	13,7	19,0	1,39	1,64	<b>11</b>
<b>48</b>	44,9	46,9	4,10	4,11	12,0	14,1	2,07	1,66	<b>12</b>
<b>49</b>	56,6	93,9	5,48	15,60	64,5	76,7	7,30	9,37	<b>13</b>
<b>52</b>	37,0	35,2	2,60	2,51	23,8	39,2	2,47	2,98	<b>14</b>
<b>55</b>	58,1	67,9	5,07	6,76	45,1	46,8	4,58	4,42	<b>15</b>
<b>56</b>	61,9	72,0	5,30	7,63	42,0	71,5	3,41	9,13	<b>16</b>
<b>59</b>	42,5	82,2	3,44	9,64	35,8	56,6	3,34	4,95	<b>17</b>
<b>60</b>	7,9	14,0	1,78	1,92	63,5	75,5	6,43	7,81	<b>18</b>
<b>62</b>	86,6	79,9	11,90	7,09	29,5	30,2	2,32	2,47	<b>19</b>
<b>64</b>	70,7	81,2	7,30	9,68	56,6	58,7	4,09	4,14	<b>20</b>
<b>66</b>	20,2	38,3	2,03	2,79	39,7	36,2	3,08	2,60	<b>21</b>
<b>67</b>	27,6	42,7	4,24	3,86	21,0	33,8	2,04	2,50	<b>22</b>
<b>68</b>	15,5	35,3	2,22	2,80	24,2	25,4	2,09	1,99	<b>23</b>
<b>70</b>	17,6	16,4	2,00	1,78	44,3	61,3	3,47	4,63	<b>24</b>
<b>71</b>	55,2	71,0	5,77	7,93	44,2	53,3	4,11	4,93	<b>25</b>
<b>73</b>	18,6	21,4	1,78	1,95	12,2	13,7	1,74	1,62	<b>78</b>
<b>MW</b>	<b>40,2</b>	<b>50,2</b>	<b>4,12</b>	<b>5,28</b>	<b>32,6</b>	<b>40,6</b>	<b>3,16</b>	<b>3,74</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>21,1</b>	<b>24,0</b>	<b>2,36</b>	<b>3,63</b>	<b>18,4</b>	<b>21,3</b>	<b>1,58</b>	<b>2,33</b>	<b>SD</b>

## CD 41 % positive Lymphozyten und MFI (unstimuliert) TLK II-B

Junge Gruppe					Alte Gruppe				
	%pZ-A	%pZ-B	MFI-A	MFI-B	%pZ-A	%pZ-B	MFI-A	MFI-B	
<b>27</b>	6,6	6,9	0,36	0,33	4,7	7,0	0,35	0,37	<b>2</b>
<b>28</b>	7,8	9,7	0,33	0,35	5,0	7,2	0,32	0,35	<b>3</b>
<b>30</b>	9,4	10,3	0,34	0,36	7,6	9,2	0,31	0,32	<b>4</b>
<b>33</b>	5,8	7,2	0,27	0,29	6,1	8,3	0,36	0,41	<b>5</b>
<b>35</b>	7,6	8,2	0,33	0,34	2,7	5,1	0,28	0,27	<b>6</b>
<b>36</b>	6,6	7,5	0,28	0,28	4,9	5,7	0,27	0,35	<b>7</b>
<b>42</b>	4,8	6,7	0,25	0,26	4,1	4,8	0,27	0,31	<b>8</b>
<b>43</b>	5,5	6,5	0,27	0,28	5,7	6,5	0,33	0,35	<b>10</b>
<b>47</b>	6,4	9,0	0,31	0,37	4,9	5,8	0,31	0,33	<b>11</b>
<b>48</b>	7,1	9,2	0,32	0,32	4,0	5,8	0,27	0,26	<b>12</b>
<b>49</b>	9,5	11,1	0,35	0,37	1,6	3,5	0,27	0,31	<b>13</b>
<b>52</b>	6,8	8,3	0,28	0,32	2,9	5,1	0,36	0,27	<b>14</b>
<b>55</b>	6,3	6,5	0,32	0,31	3,5	6,1	0,33	0,34	<b>15</b>
<b>56</b>	10,5	14,3	0,38	0,41	2,1	4,9	0,25	0,30	<b>16</b>
<b>59</b>	10,5	14,3	0,28	0,38	3,7	6,4	0,28	0,32	<b>17</b>
<b>60</b>	4,5	5,2	0,23	0,25	4,0	5,6	0,32	0,31	<b>18</b>
<b>62</b>	5,9	9,4	0,24	0,35	4,3	5,7	0,29	0,33	<b>19</b>
<b>64</b>	5,9	7,5	0,30	0,33	3,6	7,8	0,32	0,33	<b>20</b>
<b>66</b>	5,9	7,5	0,26	0,30	3,9	6,9	0,28	0,32	<b>21</b>
<b>67</b>	8,0	8,7	0,37	0,33	4,5	7,0	0,27	0,33	<b>22</b>
<b>68</b>	7,4	8,8	0,34	0,33	3,8	5,6	0,30	0,31	<b>23</b>
<b>70</b>	6,7	6,1	0,31	0,28	4,7	7,6	0,33	0,33	<b>24</b>
<b>71</b>	5,6	6,6	0,32	0,32	4,2	6,1	0,31	0,34	<b>25</b>
<b>73</b>	7,5	9,5	0,30	0,34	4,2	5,8	0,28	0,31	<b>78</b>
<b>MW</b>	<b>7,0</b>	<b>8,5</b>	<b>0,31</b>	<b>0,32</b>	<b>4,2</b>	<b>6,2</b>	<b>0,30</b>	<b>0,32</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>1,6</b>	<b>2,3</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>1,3</b>	<b>1,2</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>	<b>SD</b>

## CD 41 % positive Lymphozyten und MFI (TRAP-6 stimuliert) TLK II-B

Junge Gruppe					Alte Gruppe				
	%pZ-tr-A	%pZ-tr-B	MFI-tr-A	MFI-tr-B	%pZ-tr-A	%pZ-tr-B	MFI-tr-A	MFI-tr-B	
<b>27</b>	5,9	7,5	0,49	0,46	7,3	10,9	0,54	0,56	<b>2</b>
<b>28</b>	4,1	8,8	0,40	0,39	6,2	8,8	0,38	0,43	<b>3</b>
<b>30</b>	6,0	6,7	0,37	0,41	8,5	9,6	0,34	0,35	<b>4</b>
<b>33</b>	6,5	8,7	0,51	0,54	13,0	15,5	0,71	0,77	<b>5</b>
<b>35</b>	8,6	11,2	0,56	0,73	3,2	6,4	0,30	0,32	<b>6</b>
<b>36</b>	7,7	9,6	0,44	0,43	6,7	7,4	0,31	0,43	<b>7</b>
<b>42</b>	5,0	9,0	0,36	0,48	5,4	6,2	0,34	0,37	<b>8</b>
<b>43</b>	3,5	6,2	0,34	0,40	7,4	9,1	0,39	0,42	<b>10</b>
<b>47</b>	7,7	10,4	0,49	0,59	6,3	7,7	0,35	0,40	<b>11</b>
<b>48</b>	6,2	9,1	0,50	0,52	4,9	6,2	0,30	0,30	<b>12</b>
<b>49</b>	12,5	17,4	0,65	0,93	7,1	9,8	0,56	0,70	<b>13</b>
<b>52</b>	6,1	7,2	0,39	0,43	4,3	8,4	0,43	0,44	<b>14</b>
<b>55</b>	9,2	11,0	0,62	0,68	8,3	10,2	0,58	0,56	<b>15</b>
<b>56</b>	8,4	8,9	0,55	0,65	6,8	12,0	0,46	0,72	<b>16</b>
<b>59</b>	9,2	13,0	0,49	0,73	6,8	13,1	0,44	0,65	<b>17</b>
<b>60</b>	2,7	3,9	0,24	0,27	9,6	14,2	0,63	0,77	<b>18</b>
<b>62</b>	17,1	14,4	1,14	0,74	5,3	6,8	0,35	0,38	<b>19</b>
<b>64</b>	13,1	19,3	0,95	1,30	7,7	11,4	0,55	0,52	<b>20</b>
<b>66</b>	5,0	9,7	0,32	0,47	5,1	8,1	0,34	0,38	<b>21</b>
<b>67</b>	4,8	7,3	0,44	0,41	8,2	12,6	0,43	0,58	<b>22</b>
<b>68</b>	6,8	8,6	0,44	0,56	5,6	7,0	0,40	0,38	<b>23</b>
<b>70</b>	4,4	5,7	0,35	0,34	7,7	11,4	0,44	0,52	<b>24</b>
<b>71</b>	5,4	11,2	0,57	0,93	10,8	10,7	0,59	0,58	<b>25</b>
<b>73</b>	6,4	7,0	0,34	0,36	4,3	6,4	0,31	0,33	<b>78</b>
<b>MW</b>	<b>7,2</b>	<b>9,7</b>	<b>0,50</b>	<b>0,57</b>	<b>6,9</b>	<b>9,6</b>	<b>0,44</b>	<b>0,49</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>3,3</b>	<b>3,6</b>	<b>0,20</b>	<b>0,24</b>	<b>2,2</b>	<b>2,7</b>	<b>0,12</b>	<b>0,15</b>	<b>SD</b>

## Teilstudie TLK II-C: Training

### Anthropometrische Daten Trainingsgruppe TLK II-C

<b>Code</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Größe [cm]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Körperfett [%]</b>	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	<b>Herzvol<sub>abs</sub> [ml]</b>
<b>26</b>	40	180	92	21,8	28,4	837
<b>27</b>	50	162	70	13,8	26,7	734
<b>30</b>	41	180	73	16,7	22,5	753
<b>31</b>	54	180	84	17,0	25,9	869
<b>32</b>	54	184	91	21,6	26,9	759
<b>33</b>	53	160	70	17,6	27,3	729
<b>34</b>	53	185	109	18,7	31,7	1165
<b>35</b>	60	185	83	18,7	24,3	733
<b>36</b>	46	179	88	19,9	27,5	962
<b>37</b>	45	178	95	23,3	29,9	944
<b>40</b>	54	183	83	24,6	24,6	o.D.
<b>50</b>	47	187	92	22,3	26,3	897
<b>56</b>	46	184	81	16,0	23,9	859
<b>57</b>	59	177	90	20,6	28,7	798
<b>59</b>	52	182	95	21,7	28,7	961
<b>60</b>	40	186	80	13,7	23,1	859
<b>62</b>	51	180	78	21,3	24,1	1142
<b>64</b>	41	178	78	17,1	24,6	730
<b>66</b>	50	178	89	16,7	27,9	849
<b>67</b>	47	180	77	17,1	23,8	861
<b>68</b>	41	173	81	18,8	27,1	1076
<b>69</b>	46	184	88	15,7	25,9	916
<b>71</b>	40	178	87	20,5	27,3	837
<b>72</b>	52	188	83	18,0	23,5	815
<b>74</b>	51	181	98	18,4	29,9	919
<b>MW</b>	<b>49</b>	<b>180</b>	<b>85</b>	<b>19,2</b>	<b>26,4</b>	<b>875</b>
<b>Stabw</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>3,0</b>	<b>2,4</b>	<b>122</b>

## Anthropometrische Daten Kontrollgruppe TLK II-C

<b>Code</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Größe [cm]</b>	<b>Gewicht [kg]</b>	<b>Körperfett [%]</b>	<b>BMI [kg/[m]<sup>2</sup>]</b>	<b>Herzvol<sub>abs</sub> [ml]</b>
<b>28</b>	42	186	91	14,5	26,3	944
<b>29</b>	43	164	84	21,0	31,2	912
<b>38</b>	42	190	85	20,3	23,6	863
<b>39</b>	40	169	95	24,4	33,3	872
<b>41</b>	42	179	87	19,4	27,2	880
<b>42</b>	52	173	70	18,9	23,4	707
<b>43</b>	40	189	75	10,6	21,1	657
<b>44</b>	52	182	92	21,9	27,8	1086
<b>45</b>	49	174	99	24,7	32,7	914
<b>46</b>	63	186	92	20,9	26,6	o.D.
<b>47</b>	52	175	89	18,1	29,1	978
<b>48</b>	55	168	70	16,0	24,8	692
<b>49</b>	51	175	78	14,5	25,5	863
<b>51</b>	43	179	70	14,6	21,7	760
<b>52</b>	58	168	78	16,4	27,8	827
<b>53</b>	62	181	83	16,9	25,2	996
<b>54</b>	42	176	111	21,4	35,8	932
<b>55</b>	51	178	81	18,8	25,6	880
<b>58</b>	53	182	88	19,0	26,6	874
<b>61</b>	53	168	70	20,2	24,8	696
<b>63</b>	45	189	90	19,1	25,2	846
<b>65</b>	52	180	87	21,1	26,9	775
<b>70</b>	43	187	77	15,0	22,0	o.D.
<b>73</b>	46	190	86	18,1	23,0	745
<b>75</b>	51	178	84	16,4	26,5	966
<b>MW</b>	<b>49</b>	<b>179</b>	<b>84</b>	<b>18,5</b>	<b>26,5</b>	<b>855</b>
<b>Stabw</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>3,3</b>	<b>3,6</b>	<b>110</b>

## Leistungsparameter Trainingsgruppe TLK II-C

Leistungsdiagnostik 1 (Start, TR)										
Code	HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	IAS [W]	Gewicht [kg]	IAS <sub>rel</sub> [W/kg]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]	P <sub>80%IAS</sub> [W]
26	185	213	11,64	118	92	1,28	2953	32,10	5,78	94
27	175	188	8,52	134	70	1,91	2760	39,43	3,30	107
30	198	200	13,98	123	73	1,68	3335	45,68	4,80	98
31	161	167	7,59	105	84	1,25	2517	29,96	2,91	84
32	174	163	7,33	119	91	1,31	2677	29,42	4,00	95
33	177	192	8,89	119	70	1,70	2889	41,27	4,00	95
34	157	233	8,20	181	109	1,67	3332	30,71	3,85	145
35	189	208	9,93	159	83	1,92	3093	37,27	6,56	127
36	156	225	4,39	168	88	1,91	3169	36,01	1,70	134
37	161	225	7,13	161	95	1,69	3335	35,11	2,80	129
40	185	179	7,99	140	83	1,69	2824	34,02	4,00	112
50	186	229	7,81	134	92	1,46	2165	23,53	2,45	115
56	163	192	7,54	128	81	1,58	3045	37,59	3,51	102
57	175	225	8,58	157	90	1,74	2904	32,27	4,00	126
59	174	200	8,48	156	95	1,64	3334	35,09	4,52	125
60	195	258	8,82	194	80	2,43	3572	44,65	4,00	155
62	159	175	6,99	131	78	1,68	2907	37,27	3,41	105
64	192	225	8,01	179	78	2,29	3135	40,19	3,47	143
66	180	217	7,64	174	89	1,96	3153	35,43	3,85	139
67	188	208	11,87	146	77	1,90	3276	42,55	5,02	117
68	177	225	5,50	183	81	2,26	3047	37,62	2,67	146
69	162	200	6,45	152	88	1,73	2868	32,59	3,19	122
71	189	225	9,68	174	87	2,01	3062	35,40	3,63	139
72	162	225	8,40	176	83	2,12	2967	35,75	3,07	141
74	173	263	7,19	180	98	1,84	3994	40,76	2,50	144
MW	176	210	8,34	152	85	1,79	3053	36,07	3,72	122
SD	13	25	1,99	25	9	0,30	355	5,04	1,06	20



## Leistungsdagnostik 2 (nach 6 Wochen Training, TR)

Code	HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	IAS [W]	Gewicht [kg]	IAS <sub>rel</sub> [W/kg]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]	P <sub>80%IAS</sub> [W]
26	175	213	9,56	162	92	1,76	3410	37,07	4,78	130
27	170	213	9,41	177	70	2,53	3040	43,43	4,58	142
30	191	233	12,82	162	73	2,22	3067	42,01	4,58	130
31	168	188	8,26	127	84	1,51	2567	30,56	2,70	102
32	171	200	7,68	159	91	1,75	2914	32,02	3,82	127
33	170	183	7,08	151	70	2,16	2672	38,18	4,00	121
34	167	271	10,01	212	109	1,95	3448	31,78	4,00	170
35	179	242	9,95	172	83	2,07	3728	44,92	3,67	138
36	153	208	3,73	175	88	1,99	3157	35,88	1,85	140
37	157	242	6,86	201	95	2,12	3532	37,18	3,22	161
40	172	179	8,52	139	83	1,67	3095	37,29	4,51	111
50	186	242	9,86	177	92	1,92	3728	40,52	4,13	154
56	174	221	10,73	173	81	2,14	2916	36,00	5,28	138
57	173	208	8,65	180	90	2,00	3247	36,08	3,80	144
59	171	204	10,74	157	95	1,65	3490	36,74	4,16	126
60	195	267	8,82	205	80	2,56	3703	46,29	4,00	155
62	155	175	5,98	131	78	1,68	2735	35,06	2,83	105
64	178	250	6,94	215	78	2,76	3641	46,68	3,47	172
66	180	250	8,49	198	89	2,22	3475	39,05	4,13	158
67	177	242	11,62	180	77	2,34	3611	46,90	5,04	144
68	175	250	7,13	205	81	2,53	3647	45,02	3,32	164
69	157	204	6,90	169	88	1,92	3377	38,38	3,85	135
71	188	213	11,17	179	86	2,07	3467	40,08	2,44	143
72	159	217	8,14	178	83	2,14	3192	38,46	3,88	142
74	173	300	8,80	248	98	2,53	4088	41,71	4,00	198
MW	173	225	8,71	177	85	2,09	3318	39,09	3,84	142
SD	11	31	1,98	28	9	0,33	377	4,64	0,80	22

### Leistungsdiagnostik 3 (nach 12 Wochen Training, TR)

Code	HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	IAS [W]	Gewicht [kg]	IAS <sub>rel</sub> [W/kg]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]	P <sub>80%IAS</sub> [W]
26	177	233	10,16	167	91	1,85	3489	38,55	4,79	134
27	176	242	10,76	193	70	2,76	3335	47,64	4,18	154
30	181	250	11,42	189	75	2,54	3032	40,70	4,86	151
31	165	204	9,92	158	83	1,91	2823	34,14	4,00	126
32	173	217	10,43	170	90	1,90	3266	36,41	4,00	136
33	179	200	10,00	156	70	2,24	3139	45,10	4,00	125
34	157	279	8,74	227	109	2,09	3718	34,27	4,00	182
35	175	250	8,95	197	82	2,40	3547	43,26	4,00	158
36	158	238	6,61	193	89	2,16	3349	37,54	3,20	154
37	161	258	8,68	213	91	2,34	3792	41,62	4,00	170
40	178	200	9,24	154	83	1,86	3090	37,23	4,00	123
50	179	233	10,00	189	92	2,05	3767	40,95	4,18	132
56	175	233	9,80	177	81	2,19	3454	42,64	4,32	142
57	175	217	8,47	154	89	1,72	3048	34,13	2,01	103
59	166	204	10,55	157	91	1,72	3001	32,87	5,47	126
60	185	288	13,88	213	80	2,66	4183	52,29	5,64	170
62	187	154	5,66	133	78	1,71	2273	29,14	4,00	106
64	187	263	9,31	213	76	2,80	3998	52,61	3,57	170
66	179	250	8,26	208	84	2,48	3750	44,64	4,43	166
67	180	242	9,76	181	76	2,39	3502	46,32	4,54	145
68	180	275	9,10	205	81	2,53	3647	45,02	4,00	178
69	160	213	8,56	149	88	1,69	3210	36,48	3,80	119
71	184	238	10,05	174	83	2,11	3254	39,44	3,39	139
72	150	217	7,03	178	84	2,12	3229	38,44	3,90	142
74	177	300	8,46	237	88	2,69	4462	50,70	3,70	190
MW	174	236	9,35	183	84	2,20	3414	41,89	4,08	146
SD	10	32	1,62	27	8	0,35	457	6,16	0,71	23

## Leistungsparameter Kontrollgruppe TLK II-C

**Leistungsdiagnostik 1 (Start, KO)**

Code	HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	IAS [W]	Gewicht [kg]	IAS <sub>rel</sub> [W/kg]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]	P <sub>80%IAS</sub> [W]
28	184	242	11,55	187	91	2,05	3360	36,92	5,52	150
29	175	183	9,30	115	84	1,37	2855	33,99	3,54	92
38	178	225	8,34	173	85	2,04	3605	42,41	4,00	138
39	178	175	10,12	106	95	1,12	2726	28,69	4,33	85
41	187	229	11,44	168	87	1,93	2919	33,55	4,39	134
42	179	183	6,66	144	70	2,06	2705	38,64	2,69	115
43	175	250	7,11	192	75	2,56	3422	45,63	3,21	154
44	162	217	10,04	171	92	1,86	3072	33,39	4,11	137
45	173	225	10,42	159	99	1,61	3431	34,66	3,83	127
46	147	183	7,75	121	92	1,32	2808	30,52	3,38	97
47	177	275	11,60	219	89	2,46	3835	43,09	3,77	175
48	176	167	10,95	103	70	1,47	2545	36,35	3,52	82
49	168	208	8,91	152	78	1,95	2990	38,33	4,26	121
51	197	150	9,13	102	70	1,46	2387	34,10	4,20	82
52	190	250	11,49	193	78	2,47	3450	44,23	5,31	154
53	162	175	6,81	122	83	1,48	2620	31,76	4,00	98
54	173	200	3,88	166	111	1,50	3391	30,55	2,06	133
55	171	208	9,57	144	81	1,78	3091	38,16	4,14	90
58	173	175	7,01	112	88	1,27	2962	33,66	2,88	90
61	163	175	7,50	140	70	2,00	2315	33,07	4,12	112
63	196	225	10,95	162	90	1,80	2858	31,76	4,00	130
65	175	217	7,35	158	77	2,05	2887	37,49	2,71	126
70	176	263	12,90	192	87	2,21	2887	33,18	4,76	144
73	193	250	9,76	183	86	2,13	3076	35,76	3,42	146
75	168	233	9,59	177	84	2,11	3509	41,78	3,87	142
MW	176	211	9,21	154	84	1,84	3028	36,07	3,84	122
SD	11	34	2,08	33	10	0,40	389	4,56	0,78	26

### Leistungsdiagnostik 2 (nach 12 Wochen, KO)

Code	HF <sub>max</sub> [1/min]	P <sub>max</sub> [W]	Laktat <sub>max</sub> [mmol/l]	IAS [W]	Gewicht [kg]	IAS <sub>rel</sub> [W/kg]	VO <sub>2max</sub> [ml/min]	VO <sub>2rel</sub> [ml/min/kg]	Laktat <sub>IAS</sub> [mmol/l]	P <sub>80%IAS</sub> [W]
28	184	250	11,55	200	94	2,13	3450	36,70	5,26	160
29	178	192	10,96	124	83,5	1,49	2796	33,49	4,00	99
38	176	230	8,80	172	88	1,95	3826	43,48	4,31	138
39	178	188	1,71	116	103	1,13	2829	27,57	4,98	92
41	185	238	11,16	177	90	1,97	2861	31,82	4,00	142
42	181	192	9,15	149	70	2,13	2701	38,59	3,54	119
43	173	250	6,39	166	78	2,14	4068	52,49	1,49	133
44	192	204	9,40	140	93	1,51	2897	31,15	3,05	112
45	171	225	8,96	175	99	1,77	3383	34,17	3,84	140
46										
47	167	258	2,75	206	87	2,35	3799	43,42	3,80	165
48	181	167	11,84	106	71	1,49	2714	38,12	3,69	85
49	161	200	6,45	144	80	1,80	2978	37,23	3,03	115
51	191	167	7,77	117	72	1,64	2221	31,06	3,11	94
52	170	250	8,75	197	82	2,42	3438	42,18	4,00	158
53	181	196	9,59	131	82	1,60	2767	33,74	3,69	105
54	163	200	3,01	154	111	1,39	3318	29,89	1,49	123
55	177	200	10,73	125	81	1,54	3039	37,52	4,00	100
58										
61	164	167	8,69	121	70	1,73	2705	38,65	4,52	97
63	189	242	10,21	184	90	2,04	3382	37,58	4,00	147
65	174	225	7,20	165	88	1,89	/	/	3,04	130
70	168	250	8,32	191	74	2,58	3499	47,28	3,06	153
73	183	250	7,20	198	85	2,32	/	/	2,90	158
75	161	233	9,38	185	87	2,14	3144	36,35	4,00	148
MW	176	216	8,26	158	85	1,88	3134	37,26	3,60	127
SD	9	30	2,74	31	11	0,37	456	6,04	0,90	25

## Belastungstest Trainingsgruppe Vortest (VT) und Nachtest (NT) TLK II-C

**Belastungstest TR-VT**

Code	Borg-Skala	Ruhe HF [1/min]	Laktat <sub>Ruhe</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>30 min</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>60 min</sub> [mmol/l]	HF <sub>max</sub> [1/min]
26	10	87	1,90	4,09	3,61	155
27	17	63	1,12	1,69	1,80	156
30	11	73	2,08	4,43	2,60	156
31	13	78	0,98	2,92	2,96	140
32	13	75	1,01	1,94	2,15	152
33	14	57	1,33	2,71	2,64	149
34	14	68	1,05	2,13	1,99	135
35	15	69	1,24	4,52	6,59	180
36	13	68	0,61	1,36	1,45	163
37	15	63	1,15	1,56	2,49	142
40	13	79	1,43	2,30	3,06	172
50	13	70	0,56	1,51	1,69	155
56	14	81	1,16	2,91	1,81	143
57	15	88	0,98	3,47	2,74	145
59	12,5	76	1,85	5,62	5,93	158
60	16	53	1,50	3,11	2,05	176
62	15	64	0,93	2,15	2,73	150
64	13	83	1,55	1,52	1,70	161
66	14	63	0,59	2,85	2,89	178
67	13	77	1,00	2,15	2,79	173
68	12	73	1,45	2,82	2,96	171
69		82	1,32	2,00	2,23	149
71	15	67	1,04	1,92	2,50	178
72	19	58	2,53	1,43	2,93	154
74		65	0,88	2,32	2,22	156
MW	14	71	1,25	2,62	2,74	158
SD	2	9	0,47	1,10	1,18	13

## Belastungstest TR-NT

Code	Borg-Skala	Ruhe HF [1/min]	Laktat <sub>Ruhe</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>30 min</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>60 min</sub> [mmol/l]	HF <sub>max</sub> [1/min]
26	10	72	1,30	2,65	2,94	158
27	13	55	1,51	2,09	3,41	161
30	8	81	2,17	1,72	1,73	159
31	16	80	1,08	4,49	3,41	149
32	10	74	0,90	1,76	2,68	165
33	9	65	1,79	2,79	2,85	157
34	15	67	1,02	2,21	2,15	137
35	9	61	0,92	2,13	2,90	157
36	14	62	0,70	1,55	2,45	159
37	15	63	1,40	1,74	2,67	138
40	13	78	1,91	5,14	4,46	169
50	11	65	1,34	1,61	2,01	143
56	13	67	1,43	3,45	5,21	149
57	9	85	1,24	1,78	2,23	126
59	8	72	1,38	3,35	3,55	135
60	12	64	1,74	2,66	1,96	161
62	12	62	1,74	2,31	2,19	130
64	13	80	3,36	3,93	3,75	178
66	13	58	0,75	2,79	2,94	168
67	13	65	1,50	2,58	2,62	166
68	10	70	1,09	2,04	2,56	161
69	10	74	1,35	1,70	1,52	125
71	13	56	0,68	1,62	1,47	172
72	16	66	1,75	3,04	3,48	151
74	13	58	1,52	2,35	3,05	151
<b>MW</b>	<b>12</b>	<b>68</b>	<b>1,42</b>	<b>2,54</b>	<b>2,81</b>	<b>153</b>
<b>SD</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>0,56</b>	<b>0,94</b>	<b>0,88</b>	<b>15</b>

## Belastungstest Kontrollgruppe Vortest (VT) und Nachtest (NT) TLK II-C

**Belastungstest KO-VT**

<b>Code</b>	<b>Borg-Skala</b>	<b>Ruhe HF [1/min]</b>	<b>Laktat<sub>Ruhe</sub> [mmol/l]</b>	<b>Laktat<sub>30 min</sub> [mmol/l]</b>	<b>Laktat<sub>60 min</sub> [mmol/l]</b>	<b>HF<sub>max</sub> [1/min]</b>
<b>28</b>	13	60	1,33	4,33	4,42	177
<b>29</b>	13	51	0,98	3,26	3,67	155
<b>38</b>	14	62	1,28	2,49	2,17	160
<b>39</b>	14	81	1,4	2,91	2,84	149
<b>41</b>	14	87	0,93	2,29	1,90	175
<b>42</b>	13	67	2,30	1,4	1,80	157
<b>43</b>	14	55	1,38	3,15	2,26	165
<b>44</b>	12	64	1,16	3,15	3,77	155
<b>45</b>	11	64	1,05	1,96	1,37	147
<b>46</b>	12	66	0,84	2,37	2,38	122
<b>47</b>	15	65	0,54	3,16	4,52	169
<b>48</b>	13	71	1,35	2,26	3,54	146
<b>49</b>	13	64	0,73	1,76	1,68	138
<b>51</b>	12	64	0,98	1,71	1,42	164
<b>52</b>	15	66	1,56	4,29	4,75	175
<b>53</b>	14	71	1,26	2,54	3,13	147
<b>54</b>	13	79	0,97	1,31	1,77	171
<b>55</b>	14	78	0,88	2,38	1,75	144
<b>58</b>	13	78	2,15	1,77	1,67	133
<b>61</b>	14	55	1,18	3,71	2,54	146
<b>63</b>	13	67	0,52	1,79	2,72	164
<b>65</b>	12	63	1,27	2,5	2,78	167
<b>70</b>		89	2,96	2,16	2,00	165
<b>73</b>	14	57	0,99	2,01	2,34	165
<b>75</b>	13	66	1,05	2,38	2,84	148
<b>MW</b>	<b>13</b>	<b>68</b>	<b>1,24</b>	<b>2,52</b>	<b>2,64</b>	<b>156</b>
<b>SD</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>0,54</b>	<b>0,81</b>	<b>0,99</b>	<b>14</b>

## Belastungstest KO-NT

Code	Borg-Skala	Ruhe HF [1/min]	Laktat <sub>Ruhe</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>30 min</sub> [mmol/l]	Laktat <sub>60 min</sub> [mmol/l]	HF <sub>max</sub> [1/min]
28	14	74	1,28	4,39	4,63	179
29	17	60	1,50	6,24	7,70	171
38	11	66	1,06	3,21	2,68	161
39	13	70	0,84	3,10	2,00	144
41	15	59	1,37	2,55	2,32	175
42	13	60	2,94	2,76	4,45	154
43	12	55	0,98	1,13	1,35	130
44	12	65	1,55	1,94	1,56	144
45	13	60	1,04	2,97	3,02	156
46						
47	14	62	1,11	2,57	4,35	159
48	14	69	1,47	3,78	4,34	154
49	13	64	0,93	2,02	1,64	135
51	14	62	0,89	2,78	2,07	177
52	15	73	1,10	2,23	3,44	161
53	14	73	1,48	2,91	2,97	144
54	13	68	1,04	1,88	2,07	158
55						
58						
61	14	57	2,22	3,18	2,29	152
63	12	80	1,38	3,45	5,32	183
65	16	67	1,40	2,54	3,00	166
70	17	75	1,40	2,54	2,43	168
73	14	59	1,03	2,47	3,15	170
75	/	65	1,27	2,19	2,89	142
MW	14	66	1,33	2,86	2,95	158
SD	2	7	0,47	1,03	1,11	15



## Blutbild Trainingsgruppe Vortest TLK II-C

TR-VT	WBC [1/nl]		LY [%]		MO [%]		GR [%]		LY [1/nl]		MO [1/nl]		GR [1/nl]		HCT [L/L]		PLT [1/nl]		PLT <sub>vk</sub> [1/nl]		MPV [fL]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
26	4,3	7,8	33,2	37,1	7,4	7,3	59,4	55,6	1,4	2,9	0,3	0,6	2,6	4,3	0,398	0,432	179	267	179	252	5,7	6,4
27	9,9	12,7	11,4	16,2	7,5	7,4	81,1	76,4	1,1	2,1	0,7	0,9	8,0	9,7	0,409	0,439	158	192	158	182	6,0	7,0
30	3,3	4,0	23,3	23,6	8,3	7,6	68,4	68,8	0,8	0,9	0,3	0,3	2,3	2,8	0,427	0,441	206	263	206	257	5,7	5,6
31	3,8	6,6	31,0	39,9	8,8	8,1	60,2	52,0	1,2	2,6	0,3	0,5	2,3	3,4	0,343	0,349	158	200	158	198	5,6	5,7
32	3,5	7,7	35,3	44,8	6,9	8,0	57,8	47,2	1,2	3,4	0,2	0,6	2,0	3,6	0,398	0,443	169	188	169	174	6,5	7,1
33	5,5	8,1	26,0	29,5	8,3	6,6	65,7	63,9	1,4	2,4	0,5	0,5	3,6	5,2	0,416	0,461	171	202	171	186	6,6	6,9
34	6,2	7,8	26,6	31,3	7,8	5,6	65,6	63,1	1,6	2,4	0,5	0,4	4,1	4,9	0,382	0,416	254	309	254	292	6,3	6,4
35	4,6	9,1	31,0	38,4	6,7	7,5	62,3	54,1	1,4	3,5	0,3	0,7	2,9	4,9	0,404	0,426	188	229	188	221	6,7	7,1
36	2,8	6,2	36,6	48,4	7,8	6,9	55,6	44,7	1,0	3,0	0,2	0,4	1,6	2,8	0,368	0,404	171	208	171	196	5,3	5,4
37	4,4	6,2	29,2	33,1	8,2	7,9	62,6	59,0	1,3	2,1	0,4	0,5	2,8	3,7	0,416	0,437	196	243	196	234	6,2	6,4
40	5,4	8,9	35,0	38,4	7,8	4,8	57,2	56,8	1,9	3,4	0,4	0,4	3,1	5,1	0,378	0,400	264	341	264	329	5,8	5,9
50	5,3	8,4	35,5	29,9	10,3	7,4	54,2	62,7	1,9	2,5	0,5	0,6	2,9	5,3	0,380	0,397	250	312	250	303	6,7	7,0
56	4,9	5,7	27,2	29,8	8,9	6,3	63,9	63,9	1,3	1,7	0,4	0,4	3,1	3,6	0,400	0,399	299	323	299	324	5,4	5,8
59	5,3	11,0	21,0	27,9	7,4	8,4	71,6	63,7	1,1	3,1	0,4	0,9	3,8	7,0	0,440	0,457	166	289	166	280	6,4	6,3
57	5,8	8,3	25,5	27,8	8,0	6,7	66,5	65,5	1,5	2,3	0,5	0,6	3,9	5,4	0,409	0,433	202	286	202	274	5,9	6,0
60	2,9	4,4	54,9	46,3	8,4	8,6	36,7	45,1	1,6	2,0	0,2	0,4	1,1	2,0	0,442	0,467	126	145	126	139	7,5	7,6
62	4,2	6,1	35,5	35,6	10,7	6,5	53,8	57,9	1,5	2,2	0,4	0,4	2,3	3,5	0,383	0,420	237	269	237	253	5,9	6,2
64	5,3	7,8	32,6	37,5	12,1	11,0	55,3	51,5	1,7	2,9	0,6	0,9	2,9	4,0	0,430	0,475	207	286	207	263	6,6	7,1
66	4,5	6,7	33,0	30,7	2,3	4,1	64,7	65,2	1,5	2,1	0,1	0,3	2,9	4,4	0,444	0,461	173	235	173	228	6,5	6,9
67	5,7	6,7	38,0	39,5	7,2	6,2	54,8	54,3	2,2	2,6	0,4	0,4	3,1	3,6	0,445	0,452	313	363	313	358	5,5	5,7
68	3,4	5,4	24,9	30,5	8,8	6,6	66,3	62,9	0,8	1,6	0,3	0,4	2,3	3,4	0,374	0,411	215	295	215	278	6,0	6,0
69	3,6	6,6	40,0	38,0	5,5	1,8	54,5	60,2	1,4	2,5	0,2	0,1	2,0	4,0	0,433	0,451	139	186	139	180	7,1	7,4
71	3,6	5,6	50,2	46,8	9,7	6,5	40,1	46,7	1,8	2,6	0,3	0,4	1,4	2,6	0,396	0,436	155	219	155	204	7,2	7,3
72	2,8	5,3	49,2	51,7	7,1	7,6	43,7	40,7	1,4	2,7	0,2	0,4	1,2	2,2	0,392	0,421	132	178	132	170	5,8	6,7
74	6,8	7,8	25,2	28,4	8,7	4,4	66,1	67,2	1,7	2,2	0,6	0,3	4,5	5,2	0,464	0,483	255	321	255	310	6,1	6,4
MW	4,7	7,2	32,5	35,2	8,0	6,8	59,5	58,0	1,4	2,5	0,4	0,5	2,9	4,3	0,407	0,432	199	254	199	243	6,2	6,5
SD	1,5	1,9	9,5	8,4	1,8	1,8	9,7	8,7	0,3	0,6	0,1	0,2	1,4	1,6	0,029	0,030	51	58	51	58	0,6	0,6

## Blutbild Trainingsgruppe Nachtest TLK II-C

TR-NT	WBC [1/nl]		LY [%]		MO [%]		GR [%]		LY [1/nl]		MO [1/nl]		GR [1/nl]		HCT [L/L]		PLT [1/nl]		PLT <sub>vk</sub> [1/nl]		MPV [fL]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
26	4,3	7,9	39,7	48,3	5,9	4,3	54,4	47,4	1,7	3,8	0,3	0,3	2,3	3,7	0,394	0,439	155	263	155	243	6,4	6,4
27	7,0	9,3	28,4	34,8	8,4	5,5	63,2	59,7	2,0	3,2	0,6	0,5	4,4	5,6	0,443	0,473	197	223	197	211	6,6	7,1
30	3,3	4,0	23,3	23,6	8,3	7,6	68,4	68,8	0,8	0,9	0,3	0,3	2,3	2,8	0,427	0,441	206	263	206	257	5,7	5,6
31	4,3	6,6	46,7	43,3	6,9	3,5	46,4	53,2	2,0	2,9	0,3	0,2	2,0	3,5	0,402	0,421	219	272	219	263	5,9	5,7
32	4,1	8,5	41,3	53,5	3,4	1,5	55,3	45,0	1,7	4,5	0,1	0,1	2,3	3,8	0,425	0,459	171	237	171	223	6,3	6,5
33	6,4	9,3	23,7	26,3	6,4	5,1	69,9	68,6	1,5	2,4	0,4	0,5	4,5	6,4	0,327	0,390	141	218	141	198	6,0	6,7
34	5,9	7,2	32,7	37,0	3,1	2,9	64,2	60,1	1,9	2,7	0,2	0,2	3,8	4,3	0,389	0,421	343	411	343	389	6,4	6,2
35	5,3	8,8	31,2	33,7	5,9	5,5	62,9	60,8	1,7	3,0	0,3	0,5	3,3	5,4	0,382	0,436	197	230	197	210	6,6	7,2
36	2,6	4,7	35,7	44,2	7,5	2,3	56,8	53,5	0,9	2,1	0,2	0,1	1,5	2,5	0,369	0,407	189	225	189	211	5,1	5,0
37	4,0	6,6	34,0	35,3	3,4	3,2	62,6	61,5	1,4	2,3	0,1	0,2	2,5	4,1	0,393	0,445	192	242	192	221	6,2	6,8
40	5,8	8,7	33,9	38,8	6,8	6,7	59,3	54,5	2,0	3,4	0,4	0,6	3,4	4,7	0,386	0,426	280	379	280	354	5,6	5,4
50	4,5	6,1	32,6	40,4	9,1	2,5	58,3	57,1	1,5	2,5	0,4	0,2	2,6	3,5	0,294	0,335	226	264	226	249	6,2	6,6
56	4,9	7,9	27,8	36,0	10,0	5,1	62,2	58,9	1,4	2,8	0,5	0,4	3,0	4,7	0,420	0,454	215	297	215	280	5,9	6,1
57	5,3	7,5	31,8	35,9	8,6	6,4	59,6	57,7	1,7	2,7	0,5	0,5	3,2	4,3	0,466	0,481	249	314	249	305	5,6	6,1
59	4,7	7,6	29,5	32,4	7,4	5,8	63,1	61,8	1,4	2,5	0,3	0,4	3,0	4,7	0,428	0,453	191	257	191	246	6,2	6,4
60	3,4	4,5	41,1	43,4	8,1	6,7	50,8	49,9	1,4	2,0	0,3	0,3	1,7	2,2	0,420	0,471	117	178	117	162	6,9	7,7
62	4,9	6,0	29,1	30,1	12,1	8,8	58,8	61,1	1,4	1,8	0,6	0,5	2,9	3,7	0,431	0,456	266	318	266	304	5,6	5,7
64	6,3	10,1	33,7	43,1	17,2	9,9	49,1	47,0	2,1	4,4	1,1	1,0	3,1	4,7	0,456	0,505	194	308	194	280	6,5	6,9
66	3,8	7,1	31,0	39,0	6,0	5,0	63,0	56,0	1,2	2,8	0,2	0,4	2,4	4,0	0,432	0,463	163	246	163	233	6,7	6,8
67	4,9	6,8	26,4	35,3	7,6	5,9	66,0	58,8	1,3	2,4	0,4	0,4	3,2	4,0	0,433	0,469	289	362	289	339	5,4	5,6
68	3,6	6,5	26,5	36,6	7,8	4,2	65,7	59,2	1,0	2,4	0,3	0,3	2,4	3,8	0,399	0,449	192	286	192	262	6,2	6,1
69	3,5	5,5	29,6	41,2	13,0	8,9	57,4	49,9	1,0	2,3	0,5	0,5	2,0	2,7	0,410	0,439	150	185	150	176	6,4	6,2
71	3,4	5,3	38,2	39,8	9,6	6,9	52,2	53,3	1,3	2,1	0,3	0,4	1,8	2,8	0,388	0,445	135	214	135	194	7,5	7,2
72	3,4	6,3	37,4	41,8	10,4	7,6	52,2	50,6	1,3	2,6	0,4	0,5	1,8	3,2	0,413	0,459	136	193	136	178	5,8	6,1
74	5,6	8,4	23,1	24,9	8,4	6,4	68,5	68,7	1,3	2,1	0,5	0,5	3,8	5,8	0,418	0,464	251	351	251	323	5,6	5,9
MW	4,6	7,1	32,3	37,5	8,1	5,5	59,6	56,9	1,5	2,7	0,4	0,4	2,8	4,0	0,406	0,444	203	269	203	252	6,1	6,3
SD	1,1	1,6	6,0	7,0	3,1	2,2	6,3	6,6	0,4	0,8	0,2	0,2	0,8	1,1	0,037	0,033	54	61	54	59	0,5	0,6

## Blutbild Kontrollgruppe Vortest TLK II-C

KO- VT	WBC [1/nl]		LY [%]		MO [%]		GR [%]		LY [1/nl]		MO [1/nl]		GR [1/nl]		HCT [L/L]		PLT [1/nl]		PLT <sub>vk</sub> [1/nl]		MPV [fL]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
28	4,9	7,2	31	32,5	6,9	6	62,1	61,5	1,5	2,3	0,3	0,4	3	4,4	0,397	0,426	180	246	180	234	6,9	7,1
29	5,5	7,2	45,7	48,4	5,9	5,4	48,4	46,2	2,5	3,5	0,3	0,4	2,7	3,3	0,363	0,401	320	403	320	379	6,1	6,3
38	4,2	8,1	27,5	32,9	8,2	9,6	64,3	57,5	1,2	2,7	0,3	0,8	2,7	4,7	0,418	0,446	160	251	160	239	6,3	6,5
39	4,6	9,0	30,2	28,7	8,5	8,8	61,3	62,5	1,4	2,6	0,4	0,8	2,8	5,6	0,376	0,418	188	262	188	244	6,9	6,9
41	4,3	7,3	40,6	35,9	7,7	6,2	51,7	57,9	1,7	2,6	0,3	0,5	2,2	4,2	0,368	0,398	252	331	252	315	6,1	5,9
42	3,7	6,4	26,9	33,8	8,6	9,9	64,5	56,3	1,0	2,2	0,3	0,6	2,4	3,6	0,424	0,477	114	207	114	188	6,9	6,9
43	2,6	5,2	41,9	50,8	9,9	9,4	48,2	39,8	1,1	2,6	0,3	0,5	1,3	2,1	0,433	0,451	140	215	140	208	6,2	6,1
44	3,9	5,9	35,9	37,1	6,3	6,1	57,8	56,8	1,4	2,2	0,2	0,4	2,3	3,4	0,376	0,403	197	237	197	227	7,3	7,6
45	4,7	8,6	40,2	47,7	5,9	4,4	53,9	47,9	1,9	4,1	0,3	0,4	2,5	4,1	0,414	0,442	193	281	193	268	6,1	6,3
46	4,9	7,1	28,8	29,2	10,7	7,3	60,5	63,5	1,4	2,1	0,5	0,5	3,0	4,5	0,386	0,386	207	257	207	257	5,4	5,6
47	4,9	14,7	39,1	53,1	7,1	8,3	53,8	38,6	1,9	7,8	0,3	1,2	2,6	5,7	0,417	0,439	197	310	197	298	5,6	5,7
48	4,6	7,7	20,4	30,1	7,0	6,6	72,6	63,3	0,9	2,3	0,3	0,5	3,3	4,9	0,363	0,402	173	265	173	249	5,7	6,2
49	3,8	10,7	37,6	22,7	8,4	5,3	54,0	72,0	1,4	2,4	0,3	0,6	2,1	7,7	0,394	0,447	249	307	249	280	6,9	7,0
51	4,5	6,9	34,7	38,1	7,0	5,5	58,3	56,4	1,6	2,6	0,3	0,4	2,6	3,9	0,367	0,392	212	247	212	237	5,7	5,9
52	5,5	11,4	38,4	48,1	4,6	4,8	57,0	47,1	2,1	5,5	0,3	0,5	3,1	5,4	0,423	0,451	174	243	174	231	5,9	6,5
53	6,0	9,9	28,2	35,4	6,6	5,4	65,2	59,2	1,7	3,5	0,4	0,5	3,9	5,9	0,426	0,451	192	227	192	217	6,7	7,0
54	6,3	9,8	34,2	39,5	7,8	5,5	58,0	55,0	2,2	3,9	0,5	0,5	3,7	5,4	0,420	0,447	269	321	269	306	6,0	6,1
55	4,5	6,5	42,9	45,5	6,4	2,3	50,7	52,2	1,9	3,0	0,3	0,1	2,3	3,4	0,395	0,432	157	193	157	181	6,7	6,6
58	4,8	7,7	40,1	46,9	7,2	6,9	52,7	46,2	1,9	3,6	0,3	0,5	2,5	3,6	0,402	0,453	176	223	176	204	7,3	7,6
65	5,4	8,9	40,1	48,3	10,1	6,3	49,8	45,4	2,2	4,3	0,5	0,6	2,7	4,0	0,444	0,447	199	260	199	259	6,7	6,9
61	5,9	7,7	39,9	42,0	11,5	9,0	48,6	49,0	2,4	3,2	0,7	0,7	2,9	3,8	0,391	0,424	267	305	267	288	5,7	6,4
63	5,4	7,4	36,0	38,0	6,1	4,4	57,9	57,6	1,9	2,8	0,3	0,3	3,1	4,3	0,391	0,409	257	315	257	306	6,3	6,7
70	3,1	6,1	42,2	46,8	8,1	3,8	49,7	49,4	1,3	2,9	0,3	0,2	1,5	3,0	0,395	0,401	190	239	190	237	7,1	6,9
73	5,2	8,0	34,0	38,1	5,2	2,9	60,8	59,0	1,8	3,0	0,3	0,2	3,2	4,7	0,418	0,432	270	350	270	342	5,3	5,6
75	3,1	4,2	35,6	36,2	7,5	3,2	56,9	60,6	1,1	1,5	0,2	0,1	1,8	2,5	0,370	0,414	144	188	144	175	7,2	7,6
MW	4,7	8,0	35,7	39,4	7,6	6,1	56,7	54,4	1,7	3,2	0,3	0,5	2,6	4,3	0,399	0,428	203	267	203	255	6,4	6,6
SD	0,9	2,2	6,1	8,0	1,7	2,1	6,2	8,0	0,4	1,3	0,1	0,2	0,6	1,2	0,024	0,024	49	52	49	50	0,6	0,6

## Blutbild Kontrollgruppe Nachtest TLK II-C

KO-NT	WBC [1/nl]		LY [%]		MO [%]		GR [%]		LY [1/nl]		MO [1/nl]		GR [1/nl]		HCT [L/L]		PLT [1/nl]		PLT <sub>vk</sub> [1/nl]		MPV [fL]	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
28	5,2	9,3	33,0	32,9	6,4	6,9	60,6	60,2	1,7	3,1	0,3	0,6	3,2	5,6	0,394	0,447	179	246	179	224	7,5	7,4
29	6,1	8,5	46,4	50,1	9,9	6,6	43,7	6,6	2,8	4,3	0,6	0,6	2,7	3,7	0,400	0,431	309	391	309	371	6,1	6,3
38	3,7	6,2	34,0	39,9	8,5	4,4	57,5	4,4	1,3	2,5	0,3	0,3	2,1	3,5	0,413	0,459	163	262	163	241	6,5	6,3
39	5,5	8,0	32,0	36,3	6,8	6,4	61,2	6,4	1,8	2,9	0,4	0,5	3,4	4,6	0,386	0,431	222	298	222	276	6,8	6,8
41	4,6	7,6	36,4	37,9	7,1	2,8	56,5	2,8	1,7	2,9	0,3	0,2	2,6	4,5	0,351	0,378	253	371	253	356	6,0	5,9
42	3,6	7,1	28,5	37,2	8,5	5,7	63,0	5,7	1,0	2,6	0,3	0,4	2,3	4,1	0,406	0,464	151	225	151	203	6,4	6,8
43	2,4	4,4	43,9	51,2	10,2	5,9	45,9	5,9	1,1	2,3	0,2	0,3	1,1	1,9	0,407	0,464	133	200	133	181	6,0	6,6
44	5,4	7,2	29,6	29,7	9,9	6,8	60,5	6,8	1,6	2,1	0,5	0,5	3,3	4,6	0,387	0,422	231	266	231	251	7,5	7,4
45	4,9	8,8	32,6	39,4	7,2	3,5	60,2	3,5	1,6	3,5	0,4	0,3	2,9	5,0	0,416	0,490	197	326	197	285	5,9	6,3
46																						
47	5,1	10,9	31,2	45,9	8,4	4,1	60,4	4,1	1,6	5,0	0,4	0,4	3,1	5,4	0,378	0,425	204	329	204	304	5,8	5,7
48	5,0	9,2	22,0	32,4	7,8	6,0	70,2	6,0	1,1	3,0	0,4	0,6	3,5	5,7	0,417	0,450	190	296	190	279	6,2	6,3
49	4,2	6,3	40,8	45,5	7,2	4,8	52,0	4,8	1,7	2,9	0,3	0,3	2,2	3,1	0,409	0,424	260	276	260	269	6,8	7,3
51	4,5	7,7	33,9	46,2	8,6	4,1	57,5	4,1	1,5	3,6	0,4	0,3	2,6	3,8	0,370	0,431	235	289	235	261	5,8	5,8
52	5,4	9,6	42,6	47,4	4,3	2,9	53,1	2,9	2,3	4,6	0,2	0,3	2,9	4,8	0,397	0,438	170	236	170	220	5,8	6,4
53	7,2	9,7	28,9	34,5	8,0	6,3	63,1	6,3	2,1	3,3	0,6	0,6	4,5	5,7	0,403	0,441	210	235	210	220	6,1	6,4
54	4,5	6,9	31,7	33,6	13,6	7,2	54,7	7,2	1,4	2,3	0,6	0,5	2,5	4,1	0,378	0,422	235	314	235	292	5,7	6,1
55																						
58																						
61	4,9	8,6	31,0	40,7	13,7	9,2	55,3	9,2	1,5	3,5	0,7	0,8	2,7	4,3	0,386	0,427	281	398	281	371	5,7	6,0
63	5,9	7,9	35,8	39,2	5,3	6,1	58,9	6,1	2,1	3,1	0,3	0,5	3,5	4,3	0,424	0,453	247	308	247	292	6,8	6,9
65	5,5	9,0	36,7	42,4	10,2	6,7	53,1	6,7	2,0	3,8	0,6	0,6	2,9	4,6	0,451	0,466	197	237	197	231	6,3	6,9
70	2,9	4,7	37,5	51,1	12,8	7,5	49,7	7,5	1,1	2,4	0,4	0,4	1,4	1,9	0,413	0,463	198	278	198	254	6,5	6,7
73	4,8	9,3	31,4	34,4	7,8	5,8	60,8	5,8	1,5	3,2	0,4	0,5	2,9	5,6	0,400	0,431	240	362	240	343	5,6	5,4
75	2,9	4,2	30,4	35,1	8,0	5,2	61,6	5,2	0,9	1,5	0,2	0,2	1,8	2,5	0,387	0,439	146	210	146	192	7,3	7,2
MW	4,7	7,8	34,1	40,1	8,6	5,7	57,3	8,1	1,6	3,1	0,4	0,4	2,7	4,2	0,399	0,441	211	289	211	269	6,3	6,5
SD	1,1	1,8	5,6	6,5	2,4	1,6	6,0	11,7	0,5	0,8	0,1	0,2	0,7	1,1	0,021	0,023	45	57	45	55	0,6	0,6

## AdrenalinKonzentrationen Trainingsgruppe TLK II-C

<b>Pg/ml</b>	<b>VT-A-TR</b>	<b>VT-B-TR</b>	<b>NT-A-TR</b>	<b>NT-B-TR</b>
<b>26</b>	188	416	144	260
<b>27</b>	316	216	192	268
<b>30</b>	168	332	172	248
<b>31</b>	328	244	76	204
<b>32</b>	32	528	20	176
<b>33</b>	264	384	76	368
<b>34</b>	192	228	120	144
<b>35</b>	372	756	68	292
<b>36</b>	108	324	108	236
<b>37</b>	392	176	52	344
<b>40</b>	276	720	144	360
<b>50</b>	116	204	92	208
<b>56</b>	192	204	116	428
<b>57</b>	148	384	140	296
<b>59</b>	100	244	88	172
<b>60</b>	240	284	208	280
<b>62</b>	100	220	224	128
<b>64</b>	100	192	152	268
<b>66</b>	112	220	140	268
<b>67</b>	128	216	88	196
<b>68</b>	80	136	180	256
<b>69</b>	84	168	104	164
<b>71</b>	36	108	24	244
<b>72</b>	56	336	352	236
<b>74</b>	64	168	328	364
<b>MW</b>	<b>168</b>	<b>296</b>	<b>136</b>	<b>256</b>
<b>SD</b>	<b>105</b>	<b>164</b>	<b>81</b>	<b>75</b>

## AdrenalinKonzentrationen Kontrollgruppe TLK II-C

pg/ml	VT-A-KO	VT-B-KO	NT-A-KO	NT-B-KO
<b>28</b>	124	248	140	276
<b>29</b>	324	300	196	360
<b>38</b>	72	300	72	268
<b>39</b>	380	368	80	316
<b>41</b>	420	292	140	264
<b>42</b>	88	256	72	380
<b>43</b>	292	216	144	208
<b>44</b>	44	288	52	216
<b>45</b>	252	252	212	160
<b>46</b>	96	292		
<b>47</b>	88	328	136	292
<b>48</b>	152	268	104	416
<b>49</b>	216	356	208	476
<b>51</b>	148	248	192	572
<b>52</b>	236	520	204	364
<b>53</b>	212	392	204	320
<b>54</b>	256	240	104	284
<b>55</b>	164	384		
<b>58</b>	160	276		
<b>61</b>	196	276	144	400
<b>63</b>	80	212	144	396
<b>65</b>	136	424	116	380
<b>70</b>	112	392	292	232
<b>73</b>	60	108	32	172
<b>75</b>	4	40	0	52
<b>MW</b>	<b>172</b>	<b>291</b>	<b>136</b>	<b>309</b>
<b>SD</b>	<b>106</b>	<b>98</b>	<b>70</b>	<b>115</b>

## NoradrenalinKonzentrationen Trainingsgruppe TLK II-C

<b>Pg/ml</b>	<b>VT-A-TR</b>	<b>VT-B-TR</b>	<b>NT-A-TR</b>	<b>NT-B-TR</b>
<b>26</b>	880	1800	840	2400
<b>27</b>	1760	2280	120	5520
<b>30</b>	800	1400	760	1560
<b>31</b>	80	2520	120	2760
<b>32</b>	800	1920	400	1640
<b>33</b>	2400	3400	1440	4600
<b>34</b>	760	1560	680	1160
<b>35</b>	4720	6040	920	2280
<b>36</b>	720	2720	680	1760
<b>37</b>	80	3520	2200	3560
<b>40</b>	840	2560	760	1360
<b>50</b>	440	1080	120	760
<b>56</b>	2480	2600	960	4760
<b>57</b>	1040	1920	320	1400
<b>59</b>	240	2200	160	1520
<b>60</b>	40	2720	2160	2880
<b>62</b>	2480	2440	1880	3240
<b>64</b>	160	1320	2080	2960
<b>66</b>	760	1160	2000	2160
<b>67</b>	520	2160	200	1840
<b>68</b>	520	2520	2320	4560
<b>69</b>	1240	2480	1360	1600
<b>71</b>	40	2080	40	2480
<b>72</b>	40	2320	1360	3240
<b>74</b>	120	1880	1960	3200
<b>MW</b>	<b>958</b>	<b>2344</b>	<b>1034</b>	<b>2608</b>
<b>SD</b>	<b>1087</b>	<b>983</b>	<b>779</b>	<b>1252</b>

## NoradrenalinKonzentrationen Kontrollgruppe TLK II-C

pg/ml	VT-A-KO	VT-B-KO	NT-A-KO	NT-B-KO
28	720	2000	920	2280
29	2680	3240	80	2200
38	600	1480	520	1680
39	3320	3960	360	2400
41	320	3960	40	3240
42	800	1960	920	1840
43	2760	2880	440	1840
44	720	2480	2040	1840
45	40	1320	240	3080
46	1640	2680		
47	1680	3880	1480	3560
48	200	1160	160	1680
49	760	2080	1880	1760
51	280	1320	2440	2160
52	760	2720	640	2760
53	640	2360	2320	2040
54	720	1640	40	1480
55	640	2240		
58	3280	4000		
61	560	1440	80	1640
63	120	1280	200	2760
65	480	1680	200	1640
70	1160	2760	320	4520
73	120	2040	280	2120
75	0	1320	0	2080
MW	1000	2315	709	2300
SD	995	923	793	751



## CD 41 % positive Granulozyten (unstimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	6,7	10,5	5,6	6,5	6,3	10,6	8,1	7,8	<b>28</b>
<b>27</b>	5,5	5,2	5,0	11,2	8,3	12,5	7,0	8,7	<b>29</b>
<b>31</b>	4,7	8,3	5,1	7,1	6,8	8,8	5,2	8,5	<b>39</b>
<b>32</b>	3,5	21,8	10,7	4,7	7,1	9,5	1,3	6,6	<b>41</b>
<b>34</b>	10,1	15,9	10,8	13,8	3,8	4,9	1,9	6,0	<b>42</b>
<b>35</b>	9,4	11,0	10,2	11,1	5,5	6,3	3,6	6,7	<b>44</b>
<b>36</b>	6,6	10,5	2,3	7,9	6,1	8,8	2,8	6,9	<b>45</b>
<b>37</b>	5,6	13,4	4,7	14,1	7,2	11,4	4,8	8,8	<b>47</b>
<b>40</b>	11,1	14,3	4,4	7,4	5,0	7,9	2,7	6,8	<b>48</b>
<b>50</b>	11,0	10,6	5,4	5,2	9,0	12,0	9,8	10,5	<b>49</b>
<b>56</b>	13,4	17,0	4,0	9,8	6,8	7,9	6,2	9,2	<b>51</b>
<b>57</b>	8,4	12,1	6,7	7,1	5,4	8,7	4,5	6,7	<b>52</b>
<b>60</b>	1,1	2,8	0,2	1,6	4,5	7,0	8,9	8,1	<b>53</b>
<b>64</b>	4,9	6,6	2,9	6,8	4,5	9,3	2,7	3,1	<b>54</b>
<b>66</b>	5,9	8,0	3,6	4,8	4,0	8,5	7,0	9,3	<b>61</b>
<b>67</b>	4,4	7,3	8,6	10,2	8,6	9,5	3,5	4,7	<b>63</b>
<b>68</b>	5,2	8,2	3,2	7,2	3,3	8,4	4,2	6,4	<b>65</b>
<b>69</b>	3,6	5,9	1,9	5,0	4,3	5,0	4,2	6,2	<b>70</b>
<b>71</b>	5,5	4,8	7,5	5,0	7,3	11,7	6,0	7,2	<b>73</b>
<b>72</b>	3,0	6,7	3,1	4,0	1,7	7,3	1,4	4,7	<b>75</b>
<b>74</b>	7,3	11,4	5,8	7,1					
<b>MW</b>	<b>6,5</b>	<b>10,1</b>	<b>5,3</b>	<b>7,5</b>	<b>5,8</b>	<b>8,8</b>	<b>4,8</b>	<b>7,2</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>3,1</b>	<b>4,6</b>	<b>2,9</b>	<b>3,2</b>	<b>1,9</b>	<b>2,1</b>	<b>2,5</b>	<b>1,8</b>	<b>SD</b>

## MFI CD 41 positive Granulozyten (unstimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	0,26	0,33	0,27	0,28	0,28	0,33	0,31	0,28	<b>28</b>
<b>27</b>	0,29	0,26	0,33	0,48	0,26	0,34	0,25	0,28	<b>29</b>
<b>31</b>	0,23	0,30	0,24	0,25	0,24	0,28	0,24	0,30	<b>39</b>
<b>32</b>	0,22	0,56	0,43	0,32	0,25	0,28	0,30	0,32	<b>41</b>
<b>34</b>	0,35	0,52	0,36	0,41	0,21	0,21	0,23	0,28	<b>42</b>
<b>35</b>	0,35	0,38	0,39	0,42	0,26	0,24	0,27	0,29	<b>44</b>
<b>36</b>	0,27	0,33	0,25	0,29	0,23	0,27	0,25	0,29	<b>45</b>
<b>37</b>	0,24	0,40	0,33	0,33	0,26	0,35	0,24	0,29	<b>47</b>
<b>40</b>	0,34	0,41	0,21	0,25	0,26	0,27	0,22	0,29	<b>48</b>
<b>50</b>	0,33	0,30	0,26	0,28	0,35	0,35	0,37	0,35	<b>49</b>
<b>56</b>	0,43	0,43	0,30	1,86	0,23	0,26	0,25	0,31	<b>51</b>
<b>57</b>	0,28	0,35	0,33	0,26	0,22	0,29	0,25	0,28	<b>52</b>
<b>60</b>	0,21	0,24	0,24	0,23	0,21	0,26	0,31	0,29	<b>53</b>
<b>64</b>	0,29	0,31	0,26	0,33	0,22	0,32	0,24	0,24	<b>54</b>
<b>66</b>	0,23	0,25	0,23	0,24	0,25	0,34	0,25	0,27	<b>61</b>
<b>67</b>	0,36	0,32	0,46	0,46	0,31	0,32	0,34	0,34	<b>63</b>
<b>68</b>	0,22	0,26	0,22	0,25	0,22	0,32	0,19	0,24	<b>65</b>
<b>69</b>	0,19	0,22	0,24	0,23	0,24	0,22	0,21	0,24	<b>70</b>
<b>71</b>	0,32	0,25	0,32	0,22	0,27	0,34	0,23	0,22	<b>73</b>
<b>72</b>	0,22	0,30	0,20	0,26	0,34	0,36	0,23	0,25	<b>75</b>
<b>74</b>	0,27	0,35	0,29	0,28					
<b>MW</b>	<b>0,28</b>	<b>0,34</b>	<b>0,29</b>	<b>0,38</b>	<b>0,26</b>	<b>0,30</b>	<b>0,26</b>	<b>0,28</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>0,06</b>	<b>0,09</b>	<b>0,07</b>	<b>0,35</b>	<b>0,04</b>	<b>0,05</b>	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>	<b>SD</b>

## CD 41 % positive Granulozyten (TRAP-6 stimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	17,1	20,0	21,0	17,5	11,5	14,4	19,6	16,7	<b>28</b>
<b>27</b>	16,8	19,4	27,7	34,5	13,9	20,3	62,3	69,2	<b>39</b>
<b>31</b>	12,1	19,7	18,4	19,4	30,3	31,3	30,0	53,1	<b>41</b>
<b>32</b>	39,8	56,0	5,6	12,7	14,9	26,1	15,7	25,6	<b>42</b>
<b>33</b>	37,5	40,0	17,3	33,2	44,4	54,0	21,5	12,0	<b>44</b>
<b>34</b>	37,6	38,0	20,0	27,5	35,7	47,1	15,6	20,9	<b>45</b>
<b>35</b>	40,6	40,7	44,9	42,5	23,1	36,1	14,6	19,2	<b>47</b>
<b>36</b>	26,0	30,9	12,9	25,0	69,3	22,4	12,6	15,3	<b>48</b>
<b>37</b>	12,1	18,2	9,4	14,9	36,5	62,1	51,0	54,4	<b>49</b>
<b>40</b>	24,6	33,8	9,8	24,4	24,0	22,7	23,3	32,6	<b>51</b>
<b>50</b>	15,3	15,9	9,3	6,9	20,2	18,8	13,5	20,3	<b>52</b>
<b>56</b>	44,3	53,0	16,1	27,6	25,9	26,6	38,6	38,4	<b>53</b>
<b>57</b>	40,7	42,0	28,2	20,0	17,6	34,3	5,2	4,6	<b>54</b>
<b>60</b>	3,3	7,5	1,6	2,8	53,4	65,7	33,2	25,4	<b>61</b>
<b>64</b>	49,1	58,3	31,8	28,1	10,8	18,9	9,4	11,3	<b>65</b>
<b>66</b>	12,8	27,8	11,8	15,5	9,4	10,3	20,4	17,5	<b>70</b>
<b>67</b>	20,6	28,0	16,6	18,9	13,2	14,9	15,2	10,8	<b>73</b>
<b>68</b>	12,2	18,8	9,2	7,4	57,2	43,0	50,4	32,2	<b>75</b>
<b>69</b>	55,9	53,9	30,7	30,1					
<b>71</b>	34,2	51,5	33,8	24,1					
<b>72</b>	19,2	22,6	14,1	5,8					
<b>74</b>	44,4	57,9	22,1	15,4					
<b>MW</b>	<b>28,0</b>	<b>34,3</b>	<b>18,7</b>	<b>20,6</b>	<b>28,4</b>	<b>31,6</b>	<b>25,1</b>	<b>26,6</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>15,4</b>	<b>15,4</b>	<b>10,3</b>	<b>14,4</b>	<b>17,0</b>	<b>16,4</b>	<b>16,5</b>	<b>19,7</b>	<b>SD</b>

## MFI CD 41 positive Granulozyten (TRAP-6 stimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	0,61	0,69	0,84	0,73	0,53	0,45	0,72	0,58	<b>28</b>
<b>27</b>	0,79	0,90	1,52	1,81	0,48	0,64	4,72	5,15	<b>39</b>
<b>31</b>	0,47	0,69	0,70	0,68	1,11	0,99	1,55	2,86	<b>41</b>
<b>32</b>	1,80	2,61	0,58	0,61	0,62	1,04	0,80	1,13	<b>42</b>
<b>33</b>	1,54	1,56	1,04	1,79	2,21	2,74	1,19	0,54	<b>44</b>
<b>34</b>	1,48	1,44	0,70	0,97	1,57	1,96	0,78	0,88	<b>45</b>
<b>35</b>	1,86	2,07	2,71	2,22	0,81	1,34	0,55	0,65	<b>47</b>
<b>36</b>	0,97	1,04	0,56	0,83	0,93	0,98	0,60	0,69	<b>48</b>
<b>37</b>	0,46	0,62	0,47	0,36	1,61	3,06	2,54	2,84	<b>49</b>
<b>40</b>	0,85	1,20	0,35	0,81	0,70	0,73	0,78	1,15	<b>51</b>
<b>50</b>	0,46	0,45	0,36	0,37	0,82	0,74	0,57	0,91	<b>52</b>
<b>56</b>	2,00	2,96	0,84	1,32	1,05	1,22	1,66	1,63	<b>53</b>
<b>57</b>	1,67	1,73	1,34	0,74	0,56	1,64	0,30	0,30	<b>54</b>
<b>60</b>	0,28	0,38	0,30	0,28	2,92	4,36	1,32	0,93	<b>61</b>
<b>64</b>	2,93	3,73	1,82	1,63	0,48	0,73	0,42	0,51	<b>65</b>
<b>66</b>	0,47	0,95	0,59	0,64	0,42	0,41	0,79	0,71	<b>70</b>
<b>67</b>	1,00	1,03	0,80	0,78	0,43	0,45	0,46	0,35	<b>73</b>
<b>68</b>	0,44	0,72	0,43	0,29	5,23	2,52	3,79	1,72	<b>75</b>
<b>69</b>	2,42	2,29	1,36	1,15					
<b>71</b>	2,00	3,19	1,88	1,24					
<b>72</b>	0,81	0,98	0,56	0,34					
<b>74</b>	1,77	2,67	0,99	0,56					
<b>MW</b>	<b>1,23</b>	<b>1,54</b>	<b>0,94</b>	<b>0,92</b>	<b>1,25</b>	<b>1,45</b>	<b>1,31</b>	<b>1,31</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>0,75</b>	<b>0,98</b>	<b>0,61</b>	<b>0,55</b>	<b>1,20</b>	<b>1,09</b>	<b>1,22</b>	<b>1,22</b>	<b>SD</b>

## CD 41 % positive Monozyten (unstimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	12,1	13,7	10,0	13,6	7,8	9,2	16,4	9,8	<b>28</b>
<b>27</b>	9,1	8,0	11,6	22,1	8,2	13,6	4,1	10,6	<b>29</b>
<b>31</b>	4,1	7,9	6,9	6,6	5,7	10,0	6,3	9,2	<b>39</b>
<b>33</b>	6,4	6,5	1,4	5,3	8,0	9,0	8,5	11,4	<b>41</b>
<b>34</b>	20,1	20,7	11,8	14,4	3,9	2,8	2,2	7,6	<b>42</b>
<b>35</b>	13,4	17,5	16,5	18,2	5,0	9,4	8,2	4,6	<b>44</b>
<b>36</b>	11,4	12,4	5,0	10,1	2,4	7,0	6,0	10,1	<b>45</b>
<b>37</b>	5,8	14,8	6,6	17,1	9,3	14,7	5,9	12,0	<b>47</b>
<b>40</b>	17,6	18,6	8,4	10,0	8,8	8,7	4,8	9,5	<b>48</b>
<b>50</b>	16,1	14,4	2,4	8,4	9,6	13,9	14,2	12,3	<b>49</b>
<b>56</b>	16,9	18,5	5,3	14,3	4,1	6,7	6,2	11,6	<b>51</b>
<b>57</b>	9,6	17,2	12,3	7,7	5,8	8,9	9,2	10,5	<b>52</b>
<b>60</b>	2,7	6,0	2,8	4,5	5,0	6,6	16,4	11,3	<b>53</b>
<b>64</b>	5,6	9,5	4,0	11,3	4,3	10,9	5,0	3,3	<b>54</b>
<b>66</b>	6,3	7,9	5,3	3,8	10,4	12,9	5,3	8,2	<b>61</b>
<b>67</b>	11,5	11,2	18,2	21,6	14,1	11,6	5,6	9,2	<b>63</b>
<b>68</b>	4,1	7,2	3,5	3,8	6,9	14,7	5,2	10,4	<b>65</b>
<b>69</b>	6,6	7,2	5,9	5,2	7,5	7,3	1,0	6,2	<b>70</b>
<b>71</b>	13,9	4,7	21,6	5,1	7,8	14,5	5,8	5,0	<b>73</b>
<b>72</b>	5,9	12,3	6,2	7,0	6,6	11,3	1,3	3,9	<b>75</b>
<b>74</b>	9,5	15,4	6,3	12,1					
<b>MW</b>	<b>9,9</b>	<b>12,0</b>	<b>8,2</b>	<b>10,6</b>	<b>7,1</b>	<b>10,2</b>	<b>6,9</b>	<b>8,8</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>5,0</b>	<b>4,8</b>	<b>5,4</b>	<b>5,7</b>	<b>2,7</b>	<b>3,3</b>	<b>4,3</b>	<b>2,8</b>	<b>SD</b>

## MFI CD 41 positive Monozyten (unstimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	1,73	1,71	1,71	1,87	1,53	1,58	2,48	1,42	<b>28</b>
<b>27</b>	1,67	1,47	1,88	2,95	1,51	1,76	1,26	1,54	<b>29</b>
<b>31</b>	1,16	1,26	1,26	1,29	1,34	1,37	1,45	1,45	<b>39</b>
<b>33</b>	1,41	1,20	1,30	1,49	1,58	1,39	1,87	1,81	<b>41</b>
<b>34</b>	2,08	2,19	1,66	1,67	1,52	1,06	1,40	1,43	<b>42</b>
<b>35</b>	1,74	1,87	2,47	2,51	1,76	1,67	1,70	1,82	<b>44</b>
<b>36</b>	1,84	1,81	1,45	1,54	1,39	1,30	1,63	1,62	<b>45</b>
<b>37</b>	1,31	1,69	1,94	1,77	1,92	1,85	1,35	1,34	<b>47</b>
<b>40</b>	2,09	1,96	1,31	1,46	1,60	1,24	1,40	1,61	<b>48</b>
<b>50</b>	1,88	1,67	1,48	1,60	1,73	1,68	2,44	2,11	<b>49</b>
<b>56</b>	1,74	1,75	1,58	1,86	1,65	1,60	1,49	1,62	<b>51</b>
<b>57</b>	1,50	1,97	1,72	1,33	1,15	1,36	1,40	1,39	<b>52</b>
<b>60</b>	1,49	1,71	1,98	1,60	1,53	1,31	2,02	1,65	<b>53</b>
<b>64</b>	1,64	1,75	1,46	2,10	1,36	1,73	1,44	1,38	<b>54</b>
<b>66</b>	1,27	1,20	1,48	1,21	1,88	2,22	1,37	1,36	<b>61</b>
<b>67</b>	2,88	2,09	2,17	2,03	1,92	1,80	1,78	1,69	<b>63</b>
<b>68</b>	1,67	1,55	1,47	1,24	1,41	1,95	1,26	1,48	<b>65</b>
<b>69</b>	1,55	1,44	1,46	1,30	1,70	1,43	1,08	1,27	<b>70</b>
<b>71</b>	2,34	1,48	2,41	1,23	1,43	1,57	1,12	1,11	<b>73</b>
<b>72</b>	1,68	1,94	1,46	1,62	1,97	1,97	1,29	1,35	<b>75</b>
<b>74</b>	1,73	2,22	1,89	1,75					
<b>MW</b>	<b>1,73</b>	<b>1,71</b>	<b>1,69</b>	<b>1,69</b>	<b>1,59</b>	<b>1,59</b>	<b>1,56</b>	<b>1,52</b>	<b>SD</b>
<b>SD</b>	<b>0,38</b>	<b>0,30</b>	<b>0,35</b>	<b>0,44</b>	<b>0,22</b>	<b>0,29</b>	<b>0,39</b>	<b>0,23</b>	<b>MW</b>

## CD 41 % positive Monozyten (TRAP-6 stimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	32,0	33,6	42,0	33,7	23,4	17,4	38,1	26,9	<b>28</b>
<b>27</b>	33,8	45,3	45,7	53,5	20,4	37,1	84,3	92,3	<b>39</b>
<b>31</b>	20,6	36,3	37,4	33,9	48,5	46,4	57,0	78,2	<b>41</b>
<b>32</b>	58,6	86,2	17,6	22,5	23,4	43,1	32,5	44,1	<b>42</b>
<b>33</b>	63,0	61,9	34,6	49,7	33,1	34,4	21,0	29,1	<b>43</b>
<b>34</b>	60,9	59,4	25,0	40,8	71,8	83,5	39,0	22,7	<b>44</b>
<b>35</b>	70,3	80,7	57,2	59,6	63,9	76,2	31,1	44,9	<b>45</b>
<b>36</b>	42,8	45,4	20,5	36,8	39,2	56,1	23,5	31,3	<b>47</b>
<b>37</b>	17,4	26,3	17,1	15,6	44,9	46,9	25,9	32,2	<b>48</b>
<b>40</b>	39,8	55,3	17,6	44,7	56,6	93,9	72,9	78,2	<b>49</b>
<b>50</b>	22,0	24,5	9,4	12,9	30,7	37,4	36,5	52,4	<b>51</b>
<b>56</b>	61,9	72,0	30,9	50,3	37,0	35,2	28,8	35,7	<b>52</b>
<b>57</b>	71,4	69,4	50,7	37,1	45,3	58,6	61,1	64,2	<b>53</b>
<b>60</b>	7,9	14,0	9,3	7,7	25,6	55,1	10,4	7,5	<b>54</b>
<b>64</b>	70,7	81,2	50,5	61,5	75,3	79,0	57,8	51,4	<b>61</b>
<b>66</b>	20,2	38,3	19,7	26,2	23,2	39,5	19,9	33,9	<b>65</b>
<b>67</b>	27,6	42,7	31,0	34,8	17,6	16,4	36,6	35,2	<b>70</b>
<b>68</b>	15,5	35,3	17,4	9,0	18,6	21,4	23,9	15,7	<b>73</b>
<b>71</b>	55,2	71,0	60,4	43,5	78,7	68,7	75,9	46,0	<b>75</b>
<b>72</b>	32,9	42,4	22,6	17,3					
<b>74</b>	69,5	83,0	35,7	30,4					
<b>MW</b>	<b>42,6</b>	<b>52,6</b>	<b>31,1</b>	<b>34,4</b>	<b>40,9</b>	<b>49,8</b>	<b>40,9</b>	<b>43,3</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>21,4</b>	<b>21,5</b>	<b>15,4</b>	<b>16,1</b>	<b>20,1</b>	<b>22,4</b>	<b>21,1</b>	<b>22,2</b>	<b>SD</b>

## MFI CD 41 positive Monozyten (TRAP-6 stimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	2,69	2,61	3,33	3,11	2,43	1,90	3,17	2,35	<b>28</b>
<b>27</b>	3,66	4,97	4,56	5,50	1,90	2,41	12,70	16,50	<b>39</b>
<b>31</b>	1,99	2,53	2,81	2,37	3,82	3,20	5,30	8,03	<b>41</b>
<b>32</b>	6,22	11,10	2,84	2,75	2,54	3,58	3,41	3,80	<b>42</b>
<b>33</b>	5,74	5,60	3,28	4,84	3,00	2,73	2,69	2,82	<b>43</b>
<b>34</b>	5,58	5,04	2,19	3,19	9,18	10,80	3,91	2,53	<b>44</b>
<b>35</b>	7,26	12,10	6,75	6,47	5,59	6,87	3,23	3,85	<b>45</b>
<b>36</b>	3,91	3,47	2,21	2,74	3,32	4,26	2,18	2,18	<b>47</b>
<b>37</b>	1,87	2,21	2,30	1,68	4,10	4,11	2,62	2,99	<b>48</b>
<b>40</b>	3,13	4,19	1,61	2,83	5,48	15,60	9,13	10,60	<b>49</b>
<b>50</b>	2,16	2,13	1,75	1,78	2,56	3,14	2,61	3,75	<b>51</b>
<b>56</b>	5,30	7,63	2,87	4,76	2,60	2,51	2,34	2,83	<b>52</b>
<b>57</b>	6,25	6,12	4,31	2,67	4,30	6,77	4,80	5,18	<b>53</b>
<b>60</b>	1,78	1,92	2,10	1,73	2,21	4,93	1,60	1,46	<b>54</b>
<b>64</b>	7,30	9,68	4,93	6,21	7,86	11,80	4,83	3,84	<b>61</b>
<b>66</b>	2,03	2,79	2,38	2,42	2,14	3,10	1,91	2,89	<b>65</b>
<b>67</b>	4,24	3,86	3,38	2,93	2,00	1,78	2,90	2,68	<b>70</b>
<b>68</b>	2,22	2,80	1,99	1,43	1,78	1,95	1,83	1,44	<b>73</b>
<b>71</b>	5,77	7,93	5,88	3,87	13,80	7,23	10,60	4,43	<b>75</b>
<b>72</b>	2,95	3,89	2,09	1,99					
<b>74</b>	6,58	10,40	3,58	2,55					
<b>MW</b>	<b>4,22</b>	<b>5,38</b>	<b>3,20</b>	<b>3,23</b>	<b>4,24</b>	<b>5,19</b>	<b>4,30</b>	<b>4,43</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>1,94</b>	<b>3,20</b>	<b>1,39</b>	<b>1,49</b>	<b>3,09</b>	<b>3,83</b>	<b>3,13</b>	<b>3,67</b>	<b>SD</b>



## CD 41 % positive Lymphozyten (unstimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	3,8	6,8	5,2	7,0	4,2	7,2	6,6	7,4	<b>28</b>
<b>27</b>	3,8	5,0	5,7	8,5	5,7	7,6	8,0	10,5	<b>29</b>
<b>31</b>	2,7	6,7	6,4	8,5	1,5	7,5	5,0	7,6	<b>38</b>
<b>32</b>	2,9	5,4	7,0	6,7	4,8	6,1	5,5	7,4	<b>39</b>
<b>33</b>	2,0	4,1	5,1	7,2	4,9	7,1	7,3	8,2	<b>41</b>
<b>34</b>	4,3	8,2	13,8	15,4	2,5	4,7	4,8	5,7	<b>42</b>
<b>35</b>	5,0	6,0	6,7	7,3	2,5	4,3	4,3	5,2	<b>43</b>
<b>36</b>	4,5	6,0	6,9	6,6	3,3	5,0	6,6	7,6	<b>44</b>
<b>37</b>	3,8	7,2	5,4	12,0	4,0	6,0	6,3	7,8	<b>45</b>
<b>40</b>	5,7	6,5	7,2	8,0	3,1	5,0	7,2	9,3	<b>47</b>
<b>50</b>	6,8	7,6	7,6	8,4	2,8	6,3	4,8	8,1	<b>48</b>
<b>56</b>	6,2	11,1	6,3	7,9	6,8	8,9	8,0	9,7	<b>49</b>
<b>57</b>	5,9	7,2	5,7	8,4	5,1	6,1	7,2	9,0	<b>51</b>
<b>60</b>	2,7	3,3	4,2	4,6	4,7	5,9	6,4	6,6	<b>52</b>
<b>64</b>	2,7	5,0	4,7	7,4	3,6	5,3	6,7	7,4	<b>53</b>
<b>66</b>	4,2	5,9	6,0	6,2	2,0	5,2	6,6	5,9	<b>54</b>
<b>67</b>	3,1	5,4	14,8	16,3	4,2	3,9	7,2	9,6	<b>61</b>
<b>68</b>	4,3	4,9	4,9	7,6	4,3	5,4	8,2	8,8	<b>63</b>
<b>69</b>	2,6	3,4	7,5	7,8	3,0	5,0	5,1	7,0	<b>65</b>
<b>71</b>	1,8	2,0	4,8	5,5	4,1	3,8	5,0	6,6	<b>70</b>
<b>72</b>	1,1	2,4	3,6	5,7	5,5	6,5	5,7	7,7	<b>73</b>
<b>74</b>	5,7	7,2	6,1	8,7	1,4	3,9	3,8	5,5	<b>75</b>
<b>MW</b>	<b>3,9</b>	<b>5,8</b>	<b>6,6</b>	<b>8,3</b>	<b>3,8</b>	<b>5,8</b>	<b>6,2</b>	<b>7,7</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>1,5</b>	<b>2,1</b>	<b>2,7</b>	<b>2,8</b>	<b>1,4</b>	<b>1,3</b>	<b>1,3</b>	<b>1,4</b>	<b>SD</b>

## MFI CD 41 positive Lymphozyten (unstimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	0,31	0,35	0,29	0,31	0,33	0,35	0,32	0,34	<b>28</b>
<b>27</b>	0,36	0,33	0,36	0,41	0,29	0,33	0,31	0,36	<b>29</b>
<b>31</b>	0,33	0,35	0,31	0,35	0,30	0,36	0,30	0,33	<b>38</b>
<b>32</b>	0,30	0,33	0,33	0,32	0,30	0,33	0,29	0,33	<b>39</b>
<b>33</b>	0,27	0,29	0,28	0,31	0,30	0,34	0,33	0,33	<b>41</b>
<b>34</b>	0,35	0,39	0,41	0,44	0,25	0,26	0,30	0,30	<b>42</b>
<b>35</b>	0,33	0,34	0,35	0,36	0,27	0,28	0,30	0,30	<b>43</b>
<b>36</b>	0,28	0,28	0,30	0,30	0,32	0,33	0,35	0,34	<b>44</b>
<b>37</b>	0,29	0,34	0,31	0,33	0,30	0,33	0,33	0,35	<b>45</b>
<b>40</b>	0,34	0,36	0,30	0,30	0,31	0,37	0,32	0,36	<b>47</b>
<b>50</b>	0,33	0,34	0,32	0,34	0,32	0,32	0,30	0,33	<b>48</b>
<b>56</b>	0,38	0,41	0,34	0,35	0,35	0,37	0,35	0,37	<b>49</b>
<b>57</b>	0,31	0,34	0,32	0,34	0,27	0,32	0,33	0,36	<b>51</b>
<b>60</b>	0,23	0,25	0,31	0,26	0,28	0,32	0,32	0,32	<b>52</b>
<b>64</b>	0,30	0,33	0,28	0,32	0,25	0,30	0,33	0,32	<b>53</b>
<b>66</b>	0,26	0,30	0,35	0,33	0,29	0,37	0,31	0,30	<b>54</b>
<b>67</b>	0,37	0,33	0,48	0,49	0,33	0,34	0,31	0,33	<b>61</b>
<b>68</b>	0,34	0,33	0,30	0,34	0,33	0,33	0,33	0,35	<b>63</b>
<b>69</b>	0,28	0,29	0,32	0,29	0,31	0,34	0,27	0,30	<b>65</b>
<b>71</b>	0,32	0,32	0,29	0,27	0,31	0,28	0,25	0,26	<b>70</b>
<b>72</b>	0,28	0,31	0,24	0,30	0,30	0,34	0,26	0,28	<b>73</b>
<b>74</b>	0,29	0,32	0,28	0,32	0,31	0,33	0,26	0,30	<b>75</b>
<b>MW</b>	<b>0,31</b>	<b>0,33</b>	<b>0,32</b>	<b>0,34</b>	<b>0,30</b>	<b>0,33</b>	<b>0,31</b>	<b>0,33</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>	<b>SD</b>

## CD 41 % positive Lymphozyten (TRAP-6 stimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	4,8	8,0	3,8	4,7	4,1	8,8	3,5	5,7	<b>28</b>
<b>27</b>	5,9	7,5	5,0	6,8	3,7	0,4	2,4	6,0	<b>38</b>
<b>31</b>	4,9	9,9	9,4	8,8	5,9	7,5	9,7	13,8	<b>39</b>
<b>32</b>	6,7	8,9	1,9	4,8	6,8	9,0	6,0	11,4	<b>41</b>
<b>33</b>	6,5	8,7	3,1	7,5	5,0	9,0	2,9	7,7	<b>42</b>
<b>34</b>	9,7	10,4	9,4	12,6	3,5	6,2	1,5	3,6	<b>43</b>
<b>35</b>	8,6	11,2	9,9	10,8	12,6	15,0	5,5	4,8	<b>44</b>
<b>36</b>	7,7	9,6	7,5	9,1	7,7	11,9	1,7	3,9	<b>45</b>
<b>37</b>	5,1	8,1	3,0	9,5	7,7	10,4	4,6	6,7	<b>47</b>
<b>40</b>	7,8	9,7	4,5	7,8	6,2	9,1	2,1	6,3	<b>48</b>
<b>50</b>	7,4	8,9	4,5	5,5	12,5	17,4	13,4	14,3	<b>49</b>
<b>56</b>	8,4	8,9	1,8	3,7	7,7	8,9	6,9	11,3	<b>51</b>
<b>60</b>	2,7	3,9	-1,0	2,1	6,1	7,2	3,2	5,9	<b>52</b>
<b>64</b>	13,1	19,3	6,7	8,7	8,6	9,8	7,0	9,6	<b>53</b>
<b>66</b>	5,0	9,7	3,5	5,7	4,6	9,0	3,3	3,6	<b>54</b>
<b>67</b>	4,8	7,3	9,3	16,2	11,5	14,0	15,5	12,6	<b>61</b>
<b>68</b>	6,8	8,6	2,1	4,7	5,0	7,0	4,7	5,4	<b>65</b>
<b>69</b>	16,2	16,3	2,7	7,2	4,4	5,7	10,6	7,7	<b>70</b>
<b>71</b>	5,4	11,2	7,1	8,4	6,4	7,0	5,5	7,4	<b>73</b>
<b>72</b>	2,3	3,5	5,1	3,1	10,7	9,4	9,9	8,0	<b>75</b>
<b>74</b>	13,1	16,8	7,8	8,2					
<b>MW</b>	<b>7,3</b>	<b>9,8</b>	<b>5,1</b>	<b>7,4</b>	<b>7,0</b>	<b>9,1</b>	<b>6,0</b>	<b>7,8</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>3,5</b>	<b>3,8</b>	<b>3,0</b>	<b>3,3</b>	<b>2,9</b>	<b>3,6</b>	<b>4,0</b>	<b>3,3</b>	<b>SD</b>

## MFI CD 41 positive Lymphozyten (TRAP-6 stimuliert) TLK II-C

Trainingsgruppe					Kontrollgruppe				
	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	VT-A	VT-B	NT-A	NT-B	
<b>26</b>	0,36	0,42	0,35	0,39	0,40	0,39	0,37	0,40	<b>28</b>
<b>27</b>	0,49	0,46	0,52	0,58	0,45	0,25	0,35	0,43	<b>38</b>
<b>31</b>	0,42	0,49	0,54	0,50	0,35	0,39	1,03	1,17	<b>39</b>
<b>32</b>	0,54	0,62	0,34	0,38	0,40	0,42	0,46	0,70	<b>41</b>
<b>33</b>	0,51	0,54	0,44	0,57	0,36	0,48	0,40	0,52	<b>42</b>
<b>34</b>	0,62	0,53	0,49	0,56	0,34	0,40	0,34	0,38	<b>43</b>
<b>35</b>	0,56	0,73	0,76	0,82	0,84	0,94	0,57	0,40	<b>44</b>
<b>36</b>	0,44	0,43	0,41	0,44	0,51	0,60	0,37	0,39	<b>45</b>
<b>37</b>	0,33	0,39	0,31	0,31	0,49	0,59	0,42	0,42	<b>47</b>
<b>40</b>	0,43	0,52	0,32	0,39	0,50	0,52	0,33	0,39	<b>48</b>
<b>50</b>	0,39	0,39	0,34	0,36	0,65	0,93	0,86	0,93	<b>49</b>
<b>56</b>	0,55	0,65	0,43	0,43	0,38	0,45	0,45	0,60	<b>51</b>
<b>60</b>	0,24	0,27	0,30	0,26	0,39	0,43	0,36	0,46	<b>52</b>
<b>64</b>	0,95	1,30	0,51	0,52	0,47	0,59	0,57	0,61	<b>53</b>
<b>66</b>	0,32	0,47	0,44	0,44	0,35	0,70	0,32	0,32	<b>54</b>
<b>67</b>	0,44	0,41	0,49	0,63	0,83	1,16	0,80	0,59	<b>61</b>
<b>68</b>	0,44	0,56	0,35	0,37	0,38	0,44	0,34	0,39	<b>65</b>
<b>69</b>	0,94	0,92	0,51	0,50	0,35	0,34	0,50	0,38	<b>70</b>
<b>71</b>	0,57	0,93	0,55	0,52	0,34	0,36	0,29	0,32	<b>73</b>
<b>72</b>	0,34	0,40	0,35	0,31	1,20	0,67	0,92	0,60	<b>75</b>
<b>74</b>	0,67	0,89	0,47	0,37					
<b>MW</b>	<b>0,50</b>	<b>0,59</b>	<b>0,44</b>	<b>0,46</b>	<b>0,50</b>	<b>0,55</b>	<b>0,50</b>	<b>0,52</b>	<b>MW</b>
<b>SD</b>	<b>0,18</b>	<b>0,25</b>	<b>0,11</b>	<b>0,13</b>	<b>0,22</b>	<b>0,23</b>	<b>0,22</b>	<b>0,21</b>	<b>SD</b>

**Persönliche Daten**

Name: Doreen Gläser  
Geburtstag: 08.08.1975  
Geburtsort: Bernburg

**Praktische Tätigkeiten**

ab 03/2006 Clinical Research Associate, Firma i3 / SKM oncology, Hannover  
01/2002-09/2005 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Sportmedizin, FSU Jena  
01/2001-12/2001 Hilfswissenschaftlerin am Lehrstuhl für Sportmedizin der FSU Jena  
02/2000 Praktikum als Sporttherapeutin an der Rehabilitationsklinik Valens/ Schweiz  
01/1997- 12/2000 Hilfswissenschaftlerin am Lehrstuhl für Biochemie, FSU Jena, Betreuung von Studentenpraktika

**Ausbildung**

01/2002-02/2006 Promotionsstudium am Lehrstuhl für Sportmedizin, FSU Jena  
04/1997- 11/2001 Magisterstudium, FSU Jena  
Hauptfach: Biologie, Nebenfach: Sportwissenschaft und Psychologie Abschluss: Magistra Scientiarum (M.Sc.); Note 1,6  
Magisterarbeit „Der Einfluss einer erschöpfenden fahrrad- bzw. laufbandergometrischen Belastung auf Thrombinpotential und plasmatische Blutgerinnung“; Note 1,1 - ausgezeichnet mit dem 2. Platz des Institutspreises 2001 der Sportwissenschaften  
09/1994-02/1997 Ernährungswissenschaften, FSU Jena  
10/1990-06/1994 Gymnasium „Carolinum“, Bernburg, Abschluss: Abitur  
10/1982-08/1990 Polytechnische Oberschule „Juri Gagarin“, Bernburg

**Veröffentlichungen****2005**

- Gläser D, Hilberg T (2006) The influence of bromelain on platelet count and platelet activity in vitro. *Platelets* 17 (1): 37-41
- Gläser D, Gabriel HHW, Hilberg T (2005) The influence of bromelain on platelet count, platelet aggregation and platelet activity in vitro. *Annals of Hematology* (in press)
- Gläser D, Hilberg T, Schmidt V, Gabriel HHW (2005) Der Einfluss von Bromelain auf Thrombozytenfunktionen in vitro bzw. vor und nach einer körperlichen Belastung in vivo. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (7-8): S226
- Gläser D, Hilberg T, Menzel K, Gabriel HHW (2005) Der Einfluss des Alters auf die Thrombozytenaktivität bzw. -reaktivität und auf die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten nach einer moderaten Belastung. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (7-8): S194
- Hilberg T, Deigner HP, Möller E, Claus RA, Ruryk A, Gläser D, Landre JBP, Brunkhorst FM, Reinhart K, Gabriel HHW, Russwurm S (2005) Transcription in response to physical stress – clues to the molecular mechanisms of exercise-induced asthma. *FASEB* (in press)
- Hilberg T, Gläser D, Dorschner B, Zimmermann S, Gabriel HHW (2005) Veränderungen endothelialer Parameter nach Maximalbelastung und Ausdauerbelastung bei Personen mit DM Typ I. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (7-8): S195
- Hilberg T, Gläser G, Menzel K, Gabriel HHW (2005) Thrombozytenaktivität, -reaktivität und Thrombozyten-Leukozyten Konjugate nach moderater bzw. intensiver Ausdauerbelastung. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (7-8): S195
- Hilberg T, Deigner HP, Möller E, Claus RA, Ruryk A, Gläser D, Landre JBP, Brunkhorst FM, Reinhart K, Gabriel HHW, Russwurm S (2005) Körperliche Belastung und mRNA-Expression in Leukozyten - Hinweise für Mechanismen beim belastungsinduzierten Asthma bronchiale? *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (7-8): S231
- Schmidt V, Hilberg T, Voigt C, Gläser D, Gabriel HHW (2005) Durchflusszytometrische Bestimmung retikulierter Thrombozyten nach submaximaler und maximaler Fahrradergometrie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (7-8): S197
- Hassan E, Hilberg T, Gläser D, Müller H-J, Dorschner B, Gabriel HHW (2005) Die Veränderung der muskelzellulären und immunologischen Akutreaktion nach Thermotherapie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (S7-8): S194
- Estel B, Hilberg T, Eichler E, Gläser D, Schmidt V, Gabriel HHW (2005) Einfluss einer Maximal- und Dauerbelastung auf die Bildung von thrombozytären Mikropartikeln bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (7-8): S194
- Dohrn B, Hilberg T, Gläser D, Gabriel HHW (2005) Einfluss zweier verschiedener Belastungsintensitäten auf die Bildung von thrombozytären Mikropartikeln bei gesunden Probanden. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 56 (7-8): S194

**2004**

- Hilberg T, Gläser D, Koksche M, Schmidt V, Soßdorf M, Gabriel HHW (2004) Differentiation of platelet-leukocyte-conjugates by short term exercise. *Clin Hemorheol Micro* 31:217-226
- Hilberg T, Eichler E, Gläser D, Schmidt V, Gabriel HHW (2004) Platelet activity, sensitivity to agonist, and platelet-leukocyte conjugate formation before and after exhaustive or moderate exercise in patients with IDDM. *Platelets* 15(2):101-8

**2003**

- Gläser D, Hilberg T, Schmidt V, Müller HJ, Eichler E, Soßdorf M, Gabriel HHW (2003) Einfluss einer anaeroben Kurzzeitbelastung auf den oxidativen Burst neutrophiler Granulozyten. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 54: (S7-8) S53
- Hilberg T, Gläser D, Reckhart C, Prasa D, Stürzebecher J, Gabriel HHW (2003) Blood coagulation and fibrinolysis after long-duration exercise controlled by IAT. European Journal of Applied Physiology 90: 639-642
- Hilberg T, Gläser D, Schmidt V, Franke G, Schneider K, Gabriel HHW (2003) Short term exercise and platelet activity, sensitivity to agonist, and platelet-leukocyte conjugate formation. Platelets 14: 67-74
- Hilberg T, Gläser D, Kokschi M, Schmidt V, Soßdorf M, Gabriel HHW (2003) Kurzzeitbelastung: Ein Modell zur Untersuchung von Thrombozyten-Leukozyten Konjugaten [TLK]. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 54: (S7-8) S55
- Hilberg T, Gläser D, Prasa D, Stürzebecher J, Gabriel HHW (2003) Rein exzentrische Belastungen führen weder zu einer erhöhten Thrombinbildung noch zur Erhöhung des Thrombinpotentials. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 54: (S7-8) S21
- Hilberg T, Eichler E, Gläser D, Prasa D, Stürzebecher J, Gabriel HHW (2003) Blood coagulation and fibrinolysis before and after exhaustive and moderate exercise in patients with IDDM. Thrombosis and Haemostasis 90: 1095-1103
- Hilberg T, Eichler E, Gläser D, Föhlau S, Herbart S, Gabriel HHW (2003) Thrombozytenaktivität und Thrombozyten-Leukozyten Konjugate [TLK] nach maximaler Fahrradergometrie bei Personen mit DM Typ I. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 54: (S7-8) S54
- Hilberg T, Eichler E, Gläser D, Prasa D, Stürzebecher J, Gabriel HHW (2003) Plasmatische Blutgerinnung und Fibrinolyse bei Personen mit DM Typ I. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 54: (S7-8) S39
- Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, Schneider K, Gabriel HHW (2003) Blood coagulation and fibrinolysis after extreme short term exercise. Thrombosis Research 109: 271-277
- Schmidt V, Hilberg T, Franke G, Gläser D, Gabriel HHW (2003) Paraformaldehyde fixation induces systematic platelet activation. Platelets 14: 287-294
- Hilberg T, Kokschi M, Schmidt V, Gläser D, Soßdorf M, Gabriel HHW (2003) Differentiation of platelet-monocytes-conjugates after short-term exercise. Annals of Hematology 82 (Suppl 1): S38
- Schmidt V, Hilberg T, Müller HJ, Gläser D, Gabriel HHW (2003) Funktionsmonitoring von Thrombozyten unter körperlicher Belastung mit dem Platelet Function Analyser PFA-100. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 54: (S7-8) S64

**2002**

- Hilberg T, Prasa D, Stürzebecher J, Gläser D, Gabriel HHW (2002) Thrombin potential and thrombin generation after exhaustive exercise. International Journal of Sports Medicine 23: 500-504
- Hilberg T, Schmidt V, Gläser D, Schammne D, Lösche W, Gabriel HHW (2002) Platelet activity, sensitivity to agonist, and platelet-leukocyte conjugate formation after long term exercise. Platelets 13: 273-277
- Schmidt V, Hilberg T, Gläser D, Müller HJ, Schammne D, Gabriel HHW (2002) Platelets activity, reactivity and platelets-leukocyte conjugates formation after strenuous endurance treadmill exercise. Annals of Hematology 81 (Suppl 1): A72

**2001**

- Hilberg T, Gläser D, Prasa D, Stürzebecher J, Gabriel HHW (2001) Thrombinpotential nach maximaler Laufband- und Fahrradergometrie. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin S7-8: S65

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn PD Dr. med. Dr. phil T. Hilberg für die Überlassung des Themas, die engagierte Betreuung dieser Arbeit und ganz besonders für die Ausbildung im Umgang mit wissenschaftlichen Fragestellungen danken. Sein Enthusiasmus für die vaskuläre Sportmedizin und die daraus resultierende Motivation hat maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Bei Herrn Prof. Dr. med. H.H.W. Gabriel bedanke ich mich für die umfassende und freundliche Unterstützung, für die Korrektur des Manuskriptes und für die Begutachtung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn cand. med. V. Schmidt, der meine Experimente begleitete und mir jederzeit methodische und theoretische Hilfe zukommen ließ.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frau B. Dorschner, Frau B. Tauch, Frau C. Fehler, Frau Dipl. sportwiss. K. Menzel, Frau Dipl. troph. S. Zimmermann, Herrn Dipl. biol. H. Müller, Frau Dr. med. B. Dohrn und Frau Dr. med. B. Estel für die Unterstützung im Labor, in der Ergometrie bzw. bei der Durchführung der Studien und das freundliche Arbeitsklima bedanken. Auch allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern des Institutes für Sportmedizin der FSU Jena und allen Probanden sei an dieser Stelle gedankt.

An dieser Stelle möchte ich ebenfalls die Gelegenheit nutzen, mich bei meinen Eltern zu bedanken, die mir das Studium und die Promotion ermöglichten.

Schließlich, aber ganz besonders, möchte ich mich bei meinem Freund Peter Frey für seine Unterstützung und Geduld bedanken.



## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist. Zudem erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Alle von mir benutzten Hilfsmittel und Quellen sind in der Arbeit aufgeführt.

Die Auswahl und Auswertung des Datenmaterials sowie die Erstellung des Manuskripts erfolgte ohne die Hilfe Dritter. Insbesondere habe ich hierfür nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Darüber hinaus haben Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe. Zudem wurde keine gleiche, keine in wesentlichen Teilen ähnliche und auch keine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule bzw. anderen Fakultät als Dissertation eingereicht.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Seitens der Verfasserin bestehen keine Einwände, die vorliegende Doktorarbeit für die öffentliche Benutzung in der Thüringer Universitäts- und Landesbibliothek zur Verfügung zu stellen.



Wolfsburg, den 20.05.2006

Doreen Gläser